

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СУББОТИН

Сергей Викторович

ВОЗМОЖНОСТИ ОБЪЕМНОЙ КАПНОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ
ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Абросимов Владимир Николаевич

Рязань – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Клинико-функциональные особенности течения тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмы	16
1.2. Методы исследования вентиляционных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой (спирометрия, бодиплетизмография, капнография).....	21
1.3. Объемная капнография как метод изучения легочной функции.....	28
1.4. Возможности применения метода объемной капнографии в клинической практике.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Дизайн исследования.....	45
2.2. Этапы исследования.....	47
2.3. Общая характеристика пациентов.....	50
2.4. Методы исследования.....	55
2.4.1. Объемная капнография.....	55
2.4.2. Спирография.....	57
2.4.3. Бодиплетизмография.....	58
2.4.4. Капнография.....	60
2.4.5. Опросники и шкалы.....	61
2.5. Методы статистического анализа.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ...66	66
3.1. Показатели объемной капнографии у пациентов с бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы.....	66
3.2. Данные спирографии, бодиплетизмографии и капнографии у пациентов с бронхиальной астмой	

и в контрольной группе.....	73
3.3. Выраженность респираторных симптомов у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением бронхиальной астмы и их количественные характеристики.....	76
3.4. Взаимосвязь показателей объемной капнографии с результатами спирографии, бодиплетизмографии, капнографии, клинической симптоматикой бронхиальной астмы.....	80
3.5. Диагностическое значение объемной капнографии у пациентов с бронхиальной астмой.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	100
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	143

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
БА	бронхиальная астма
ВГО	внутригрудной объем
ВГО _{ср}	средний внутригрудной объем
ГВС	гипервентиляционный синдром
ДДБА	длительнодействующие β 2-агонисты
ДН	дыхательная недостаточность
ДО	дыхательный объем
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛФ	идиопатический легочный фиброз
МДП	малые дыхательные пути
ОЕЛ	общая емкость легких
ООЛ	остаточный объем легких
ООЛ/ОЕЛ	отношение остаточного объема легких к общей емкости легких
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за первую секунду
ПСВ	пиковая скорость выдоха
ПЦОР	прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	прогностическая ценность положительного результата
РДС	респираторный дистресс-синдром
РРО	Российское респираторное общество
СГКС	системные глюкокортикостероиды
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии

ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ	функциональная остаточная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧСС	частота сердечных сокращений
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire (опросник по контролю симптомов астмы)
Alphas2s3	угол наклона альвеолярной части объемной капнограммы
ATS/ERS	American Thoracic Society / European Respiratory Society (Американское торакальное общество / Европейское респираторное общество)
dMM/dV2	угол наклона фазы II объемной капнограммы
dMM/dV3	угол наклона фазы III объемной капнограммы
dMMmax	максимальная молярная масса CO ₂ к концу выдоха, соотнесенная к дыхательному объему
GINA	Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по бронхиальной астме)
mMRC	Modified Medical Research Council (шкала выраженности одышки)
PACO ₂	концентрация CO ₂ в альвеолах
PaCO ₂	напряжение CO ₂ в артериальной крови
PetCO ₂	концентрация CO ₂ в конце выдоха
Raw	бронхиальное сопротивление
R _{CO2}	индекс Ван Мертена
SBT	spontaneous breathing trial (исследование спонтанного дыхания)
SpO ₂	сатурация кислорода

V	объем газа
V_{CO_2}	объем выдыхаемого CO_2
VD	объем мертвого пространства
VD_{alv}	объем альвеолярного мертвого пространства
VD-Bohr	объем мертвого пространства по Bohr
VD-Fowler	объем мертвого пространства по Fowler
VD-threshold	объем мертвого пространства, измеренный методом пороговой величины
$V_{m25-50}/V_{T_{in-s}}$	индекс эмфиземы
V/Q	ventilation/perfusion ratio (вентиляционно-перфузионное соотношение)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что БА страдают от 1 до 18% всего населения (Global Initiative for Asthma, 2016). Отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных и тяжести течения заболевания (Чучалин А. Г., 2016). По данным Российского респираторного общества в России БА диагностирована почти у 7 млн. человек. Сопровождаясь ухудшением легочной функции, БА наносит существенный экономический ущерб государству, что обусловлено не только затратами на лечение, но и потерей трудоспособности граждан.

Существует широкий спектр различных методов определения вентиляционных нарушений при БА. Из них наиболее распространенным является спирометрия, включающая проведение бронходилатационного теста (Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии, 2014; ATS/ERS standardisation of spirometry, 2005). Качественная оценка функции внешнего дыхания (ФВД) в совокупности с общеклиническим обследованием определяет адекватность назначаемой терапии и, следовательно, способствует улучшению прогноза и качества жизни пациента (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016). Однако спирометрия имеет ряд ограничений и нередко вызывает определенные трудности особенно у лиц с тяжелым течением БА, что в основном связано с необходимостью выполнения форсированных выдохов. Кроме того, этот метод не дает четкого представления о выраженности легочной гиперинфляции и состоянии малых дыхательных путей (МДП), которые играют значительную роль в патофизиологических механизмах

развития БА (Авдеев С. Н., 2013; van den Berge M., 2013). Современным методом, способным оценить изменения МДП и выявить наличие гиперинфляции легких, является бодиплетизмография (Савушкина О. И., Черняк А. В., 2016; Burgel P. R., 2013; Perez T., 2013), но дороговизна исследования и непортативность аппаратуры сдерживают его широкое применение в клинической практике.

Учитывая распространенность БА и ограничения современных методик определения параметров дыхания, применяемых в реальной клинической практике, возникает необходимость изучения и внедрения новых инструментов оценки легочной функции. Одним из перспективных представляется метод объемной капнографии, который позволяет анализировать особенности паттерна элиминации углекислого газа (CO_2) в объеме выдоха и характеризует вентиляцию и перфузию легочной периферии (Tusman G., 2011). Среди преимуществ объемной капнографии следует отметить неинвазивность, информативность, простоту использования, отсутствие необходимости в выполнении форсированных выдохов. Кроме того, на результаты объемной капнографии не оказывает влияние наличие у пациентов ожирения (Ferreira M. S. et al., 2017).

В литературе встречаются единичные работы, демонстрирующие диагностические возможности объемной капнографии в определении вентиляционных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой (Liu J. M., 2008; Steiss J. O., 2008; Almeida C. C., 2011), хронической обструктивной болезнью легких (Romero P. V., 2007; Pereira M. C., 2016; Qi G. S., 2014; da Silva S. M., 2016; Ponto S., 2016), бронхоэктатической болезнью (Veronez L., 2014), муковисцидозом (Ribeiro M. Â., 2012; Veronez L., 2014), эмфиземой легких (Kars A. H., 1995). По данным зарубежных авторов применение объемной капнографии позволяет провести измерение мертвых пространств, оценить легочную гиперинфляцию и изменения МДП, а также способствует расширению представлений о характере и степени нарушений функции

дыхания. Однако диагностическое значение метода объемной капнографии и его место в обследовании пациентов с БА до конца не определены, что и объясняет актуальность проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Изучение диагностических возможностей объемной капнографии в определении функциональных нарушений дыхания у пациентов с бронхиальной астмой тяжелого и среднетяжелого течения.

Задачи исследования

1. Провести сравнительное изучение функциональных параметров объемной капнографии, спирометрии, капнографии, бодиплетизмографии у пациентов с бронхиальной астмой и в контрольной группе. Определить выраженность симптомов в подгруппах бронхиальной астмы тяжелого и среднетяжелого течения с помощью опросников и клинического шкалирования.

2. Исследовать показатели объемной капнографии при бронхиальной астме в зависимости от степени тяжести, уровня контроля заболевания и наличия обострения в сравнении с контрольной группой и изучить их изменения после проведения бронходилатационного теста. Исследовать динамику параметров объемной капнографии у пациентов с обострением бронхиальной астмы до и после лечения в стационаре.

3. Оценить корреляционные взаимоотношения данных объемной капнографии с результатами спирометрии, бодиплетизмографии, капнографии и клинической симптоматикой.

4. Определить диагностическое значение метода объемной капнографии и его место в обследовании пациентов с бронхиальной астмой.

Научная новизна работы

1. Для оценки легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой предложено использование метода объемной капнографии, характеризующегося информативностью, простотой применения и отсутствием необходимости в выполнении форсированных выдохов.

2. Впервые на основе анализа результатов обследования добровольцев контрольной группы разработаны нормы для некоторых показателей объемной капнографии.

3. С помощью метода объемной капнографии выявлено наличие и степень выраженности легочной гиперинфляции, а также изменения малых дыхательных путей и объема мертвого пространства у пациентов с бронхиальной астмой.

4. Впервые изучены показатели объемной капнографии и их изменения в ответ на бронходилатацию при тяжелом и среднетяжелом течении бронхиальной астмы, различном уровне контроля и обострении заболевания.

5. Установлены корреляционные взаимосвязи между показателями объемной капнографии и результатами спирометрии, бодиплетизмографии и, впервые, - капнографии, данными клинических опросников, аналоговых шкал, что подтверждает возможность использования изучаемого метода в клинической практике.

6. Впервые оценена диагностическая эффективность метода (чувствительность и специфичность) с учетом степени тяжести бронхиальной астмы.

Теоретическая значимость работы

Результаты исследования расширяют представления о легочной гиперинфляции и роли поражения малых дыхательных путей в патогенезе бронхиальной астмы, а также обосновывают возможность использования метода объемной капнографии для оценки вентиляционных нарушений,

особенно у лиц с тяжелым течением заболевания. Полученные данные углубляют знания в области патофизиологии дыхания и диктуют необходимость дальнейшего изучения диагностического потенциала метода с целью определения функциональных особенностей респираторной системы у пациентов с бронхиальной астмой.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования демонстрируют возможности использования объемной капнографии в качестве метода оценки нарушений легочной функции при бронхиальной астме. Рассчитываемые параметры позволяют измерить объем мертвого пространства, дыхательный объем, количество выделенного CO_2 , а также оценить состояние легочной периферии. Наряду с этим, с помощью метода возможно определить наличие гиперинфляции легких у пациентов с бронхиальной астмой.

Метод обоснован с точки зрения физиологии, прост в применении и отличается отсутствием необходимости в выполнении форсированных выдохов. Он позволяет выявить и документально подтвердить вентиляционные нарушения у пациентов с тяжелым течением заболевания, что особенно важно в тех случаях, когда качественное выполнение спирометрии не представляется возможным.

Прибор для проведения данного обследования является портативным и имеет относительно низкую себестоимость. Объемная капнография может использоваться как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования базируется на изучении и глубоком анализе фактического материала и статистической обработке полученных результатов с использованием стандартных методик современной медицинской статистики. Выводы и практические

рекомендации основаны на результатах, полученных в ходе исследования. В процессе работы анализу подвергнут достаточный объем отечественных и зарубежных источников литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с бронхиальной астмой применение метода объемной капнографии позволяет выявлять нарушения легочной функции, отражающие наличие гиперинфляции легких, дисфункцию малых дыхательных путей и уменьшение объема мертвого пространства.

2. По результатам объемной капнографии можно судить о синдроме бронхиальной обструкции, что подтверждается статистически значимыми различиями ее показателей у пациентов с бронхиальной астмой и у лиц без вентиляционных нарушений.

3. Для оценки динамики легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой целесообразно использование метода объемной капнографии.

4. По мере нарастания степени тяжести бронхиальной астмы и в период обострения заболевания прогрессируют изменения показателей объемной капнографии.

5. Пациенты с выраженными респираторными симптомами, включая одышку и частые приступы удушья, длительным стажем бронхиальной астмы имеют более высокие значения параметров объемной капнографии, характеризующих легочную гиперинфляцию и функциональное состояние малых дыхательных путей.

6. Результаты объемной капнографии коррелируют с данными спирометрии, бодиплетизмографии, капнографии, опросников и аналоговых шкал по оценке выраженности симптомов у пациентов с бронхиальной астмой, что позволяет рекомендовать ее как метод оценки легочной функции.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры терапии и семейной медицины ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в практику работы стационарного отделения № 1, стационарного отделения № 2 и поликлиники Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический госпиталь для ветеранов войн»; пульмонологического отделения и отделения функциональной диагностики Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Клиническая больница им. Н.А. Семашко»; пульмонологического отделения, отделения функциональной и ультразвуковой диагностики и поликлиники Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница»; терапевтического отделения, отделения медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями и поликлиники Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница №5».

Апробация работы

Результаты проведенного исследования были доложены на сессии молодых ученых, посвященной вопросам пульмонологии, под председательством академика Чучалина А.Г. и профессора Абросимова В.Н. (Рязань, 2015); VII Международной конференции молодых ученых SCIENCE4HEALTH 2016 (Москва, 2016); II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2016); II Международной научной конференции «Наука будущего» (Казань, 2016); XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва,

2016); XIII Всероссийской Школе-семинаре с международным участием «Экспериментальная и клиническая физиология дыхания» (Санкт-Петербург, 2016); XI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2016); Международном конгрессе Европейского респираторного общества (Италия, Милан, 2017); межкафедральном совещании кафедр терапии и семейной медицины ФДПО; факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней; внутренних болезней и поликлинической терапии; фтизиатрии с курсом лучевой диагностики; инфекционных болезней с курсом инфектологии ФДПО; неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 – в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы содержит 73 отечественных и 149 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 29 рисунками, 17 таблицами, 5 приложениями.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме. При участии автора сформулирована

тема исследования, определены цели и задачи, разработаны методы его проведения, составлена первичная документация, а именно: «Карта пациента с бронхиальной астмой», «Карта обследуемого контрольной группы», «Протокол функционального обследования органов дыхания».

Автором самостоятельно организован и осуществлен сбор первичной информации по исследованию: осмотр пациентов с бронхиальной астмой и добровольцев контрольной группы, внесение полученной информации в «Карту пациента с бронхиальной астмой», «Карту обследуемого контрольной группы» на бумажном носителе, а затем - ввод данных в электронную базу. Автором проведена объемная капнография, спирометрия, бодиплетизмография, капнография. Полученные параметры занесены в «Протокол функционального обследования органов дыхания», а затем – в базу данных с последующим статистическим расчетом и анализом результатов. Сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинико-функциональные особенности течения тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) - это гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием хронического воспаления дыхательных путей, проявляющееся наличием в анамнезе характерных симптомов со стороны органов дыхания, выраженность которых изменяется с течением времени, и переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе [132].

Согласно клиническим рекомендациям (2016) Российского респираторного общества (РРО) степень тяжести БА до начала терапии определяют на основании клинической картины и показателей функционального состояния дыхательной системы [56]. При тяжелой БА наблюдаются ежедневные и частые ночные проявления, а также обострения с резким ограничением физической активности. Пиковая скорость выдоха (ПСВ) пикфлоуметрии или объем форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ₁) спирометрии определяются менее или равными 60% от должных величин, а их переменность - более 30%. Среднетяжелой БА соответствуют ежедневные проявления, ночные симптомы чаще 1 раза в неделю и периодические обострения, приводящие к нарушению сна и ограничению физической активности. ПСВ или ОФВ₁ в данном случае составляет от 60% до 80% от должных величин, а разброс этих показателей – более 30%. При этом для определения той или иной степени тяжести заболевания достаточно наличия одного из указанных признаков [56].

В соответствии с рекомендациями РРО (2016), Европейского респираторного (ERS) и Американского торакального (ATS) обществ (2014) и по данным Global Initiative for Asthma (GINA, 2014, 2016) тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно, исходя из необходимого объема терапии, при которой достигнут контроль симптомов

(рисунок 1) [21, 56, 132, 139], что является основной целью их ведения [31, 90, 91, 186, 203].

Таблица 2-2. Оценка контроля БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет, разработанная GINA

А. Контроль симптомов БА		Уровень контроля симптомов БА		
За последние 4 нед у пациента наблюдались:		Хорошо контролируемая БА	Частично контролируемая БА	БА, не поддающаяся контролю
<ul style="list-style-type: none"> • Симптомы БА в дневное время возникают чаще чем дважды в неделю? • Любое ночное пробуждение, вызванное БА? • Потребность в препаратах неотложной помощи для купирования симптомов* возникает чаще чем дважды в неделю? • Любое ограничение активности, обусловленное БА? 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Ни одно из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного

Рисунок 1 - Оценка контроля БА [21]

Тяжелая БА (GINA 2014, 2016) требует терапии с применением препаратов 4 и 5 степени (высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) / длительно действующих β 2-агонистов (ДДБА), антилейкотриеновых препаратов / теофиллина) в течение прошедшего года или системных глюкокортикостероидов (СГКС) в течение $\geq 50\%$ последнего года для предупреждения неконтролируемого течения заболевания, или БА, сохраняющая неконтролируемое течение, несмотря на проводимое лечение (рисунок 2). Среднетяжелая БА хорошо контролируется на 3 степени терапии (низкие и средние дозы ИГКС и ДДБА) [21, 132].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 2010) выделяет трудноконтролируемую, резистентную к лечению и нелеченую тяжелую БА. Ступенчатый подход к ведению пациентов с «трудной для контроля БА», регламентированный экспертами ERS/ATS в 2014 г., включает подтверждение диагноза, выявление сопутствующих заболеваний и факторов (коморбидность, низкая приверженность к лечению, некорректная техника ингаляций), определение фенотипа заболевания (эозинофилия, ожирение и др.) [139]. РРО указывает на необходимость проведения дифференциальной

диагностики тяжелой БА с неконтролируемым течением заболевания и исключения наиболее часто встречающихся проблем (плохая техника ингаляций, низкая приверженность к лечению, ошибочный диагноз БА, наличие сопутствующих заболеваний, продолжающийся контакт с триггером) [8, 56].

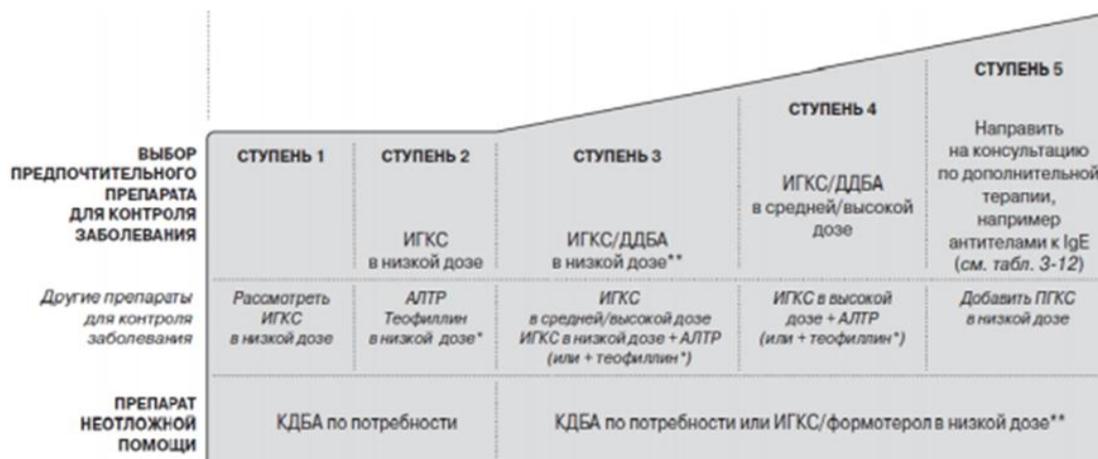


Рисунок 2 – Ступенчатый подход при назначении терапии, направленный на контроль симптомов и минимизацию риска в будущем [21]

Современные представления о тяжелой БА появились во многом благодаря международным исследованиям, выполненным в США и ряде стран Западной Европы (ENFUMOSA, TENOR, SARP I, II, III и др.), в которых была показана ее гетерогенность. Установлено, что среди пациентов, как правило, преобладают женщины с избыточной массой тела, у которых наблюдается малообратимая обструкция, больший процент нейтрофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, гиперчувствительность к аспирину и сопутствующие заболевания (синусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, пневмонии и др.).

Для БА тяжелого и среднетяжелого течения характерны следующие клинические проявления: чувство заложенности в грудной клетке, свистящие хрипы на выдохе, эпизодически возникающие приступы удушья, смешанная или экспираторная одышка, периодический или постоянный кашель.

Симптомы БА характеризуются спонтанным исчезновением или купированием под воздействием бронходилататоров и противовоспалительных лекарственных средств. При обследовании пациентов с БА важен тщательный сбор анамнеза и проведение клинического осмотра, особенно у лиц с тяжелым течением заболевания, так как ее гетерогенность требует дифференциальной диагностики с другими болезнями органов дыхания. Следует обращать внимание на возникновение повторяющихся обострений, сезонной вариабельности и наличие аллергии у пациента и/или его родственников.

БА тяжелого и среднетяжелого течения характеризуется высокой летальностью за счет возникновения жизнеугрожающих обострений [49]. Обострения БА - это длительные периоды выраженных проявлений заболевания с клинически значимым синдромом бронхиальной обструкции, осложнением которых может явиться острая дыхательная недостаточность. В это время, как правило, наблюдается одышка в покое, прерывистая речь, участие в акте дыхания вспомогательных мышц, ортопноэ. Часто слышны дистанционные сухие хрипы. Особого внимания требует анализ механики дыхания, определение состояния межреберных промежутков и экскурсии нижнего края легких, так как во время обострений БА обнаруживаются признаки легочной гиперинфляции.

Характерная клиническая картина БА обусловлена такими патофизиологическими механизмами, как нарушение иммунореактивности и длительно текущее воспаление, которые приводят к формированию гиперчувствительности бронхов, проявляющейся обструктивными нарушениями дыхания [147, 166]. Известно, что существенная роль в формировании бронхиального сопротивления при БА принадлежит дисфункции малых дыхательных путей (МДП), внутренний диаметр которых менее или равен 2 мм [109, 177, 198, 199]. К МДП относят мембранозные, терминальные и респираторные бронхиолы [30, 50, 107, 137, 190]. Процессы,

происходящие в них, характеризуются гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры, и образованием слизистых пробок [76, 92, 93, 101, 163]. Вклад МДП в общее сопротивление воздухоносных путей в норме составляет менее 10%, но при обструктивных болезнях органов дыхания, среди которых особое место занимает тяжелая БА, значительно возрастает и приобретает важное клиническое значение [55, 89, 116, 117, 195]. Поражение МДП также выявляется у пациентов, имеющих различные фенотипы заболевания: БА с труднодостижимым контролем [18, 59, 70, 108, 167], частыми обострениями [65, 146, 158, 165, 221], ночными симптомами [77, 143], фиксированной обструкцией бронхов [170], у пожилых людей [119, 188] или лиц с анамнезом курения [6, 25, 50, 83].

Изменения, происходящие в МДП, при БА обуславливают неравномерность вентиляционно-перфузионного соотношения (V/Q), которое представляет собой отношение объема вентиляции к объему кровотока в каком-либо участке легкого [148, 205]. В норме величина V/Q близка к единице и может незначительно варьировать в разных зонах легочной ткани, но в целом вентиляция соответствует активности перфузии [128, 159]. Дисфункция МДП приводит к формированию «воздушных ловушек» - неполного опорожнения альвеол в фазу выдоха - и гиперинфляции легких – повышению легочных объемов в конце спонтанного выдоха [52, 156].

Исследование функции легких позволяет оценить тяжесть бронхиальной обструкции, ее обратимость, вариабельность и подтвердить диагноз БА [12]. Эпизодически возникающая обструкция дыхательных путей является основным патогенетическим процессом при БА, степень и характер которой определяют особенности клинической картины и тяжесть заболевания [17, 33, 56]. При первичном обследовании и последующем наблюдении за пациентами с БА требуется использование методов функциональной диагностики, позволяющих определить прогноз и тактику ведения. В

настоящее время базовой методикой исследования параметров дыхания при БА является спирометрия [56, 58]. Известно, что она не имеет абсолютных противопоказаний, однако выполнение форсированных выдохов не всегда представляется возможным, особенно при тяжелом течении БА [60, 63, 182].

1.2. Методы исследования вентиляционных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой (спирометрия, бодиплетизмография, капнография)

БА, как хроническое заболевание бронхо-легочного аппарата, приводит к нарушениям легочной функции, степень и характер которых оценивается с помощью спирометрии. Этот метод позволяет выявить наличие обструкции и ее обратимость [5, 28, 57, 62, 81], что осуществляется путем измерения воздушных потоков и объемов как функции времени с использованием форсированных выдохов [60, 64, 67, 73, 157].

Спирометрия обязана своему появлению британскому врачу J. Hutchinson, который в 1846 г. изобрел прибор для измерения легочных объемов [136]. Спирометр J. Hutchinson имел структуру купола и позволял определять жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и дыхательный объем (ДО).

В дальнейшем в 1925 г. швейцарский физиолог А. Fleish внедрил в клиническую практику пневмотахограф, который использовался для регистрации объемной скорости потока воздуха [125]. Основываясь на результатах работ J. Hutchinson и А. Fleish, Н. Dayman (1953) описал кривую поток-объем и показал диагностическую ценность одновременного изучения скорости потока и объемов дыхания (рисунок 3) [113]. Исследование Н. Dayman легло в основу современной концепции спирометрии и пневмотахометрии.

Оценка легочной функции с помощью спирометрии позволяет подтвердить диагноз БА, определить выраженность бронхиальной обструкции, ее вариабельность и обратимость [53, 56]. Ключевыми

показателями в изучении бронхиальной проводимости являются: $ОФВ_1$ и модифицированный индекс Тиффно (индекс Генслера) - отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($ФЖЕЛ$ – форсированная жизненная емкость легких) [58, 71, 130, 133, 184]. Нормальные значения $ОФВ_1$ составляют от 80% до 100% от должных величин, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ - 0,75-0,80 [37, 39, 43, 53]. Уменьшение этих параметров является характерным признаком заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом, в том числе БА.

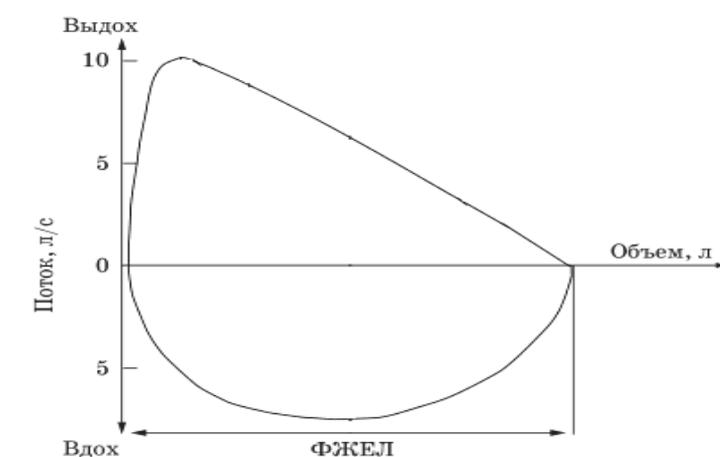


Рисунок 3 - Кривая поток-объем [67]

Согласно GINA 2016 при установлении у пациента первичного диагноза БА необходимо зарегистрировать вариабельность ограничения скорости воздушного потока на выдохе, которая проявляется улучшением или ухудшением $ОФВ_1$ в течение какого-либо промежутка времени [132]. Вместе с тем требуется подтвердить снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ не менее одного раза. Важным диагностическим критерием представляется положительный результат бронходилатационного теста с использованием сальбутамола в дозе 200-400 мкг (увеличение $ОФВ_1$ на $\geq 12\%$ и на ≥ 200 мл от исходного) [9, 36, 140]. Значение показателя $ОФВ_1$ является одним из признаков, позволяющим определить степень контроля заболевания [4]. Кроме того, низкий $ОФВ_1$ - самостоятельный предиктор риска обострений [32, 53, 68, 129].

Абсолютных противопоказаний для проведения спирометрии не существует, но выполнение форсированных выдохов требует соблюдения осторожности у пациентов с кровохарканьем, пневмотораксом, инфарктом миокарда, после полостных и офтальмологических операций. Особое место среди клинических ограничений к проведению спирометрии занимает тяжелая БА [60, 63, 182].

Результаты исследования ФВД зависят от качества его выполнения. Критерии оценки спирометрии регламентированы стандартами ATS/ERS, 2005 г. [51, 129, 139, 184]. При проведении обследования необходима четкая кооперация врача и пациента. Детский и пожилой возраст, наличие когнитивных нарушений у пациента, отсутствие у него желания или возможности выполнять инструкции врача при проведении обследования приводит к таким ошибкам, как: медленное развитие экспираторного усилия, преждевременное завершение выдоха, маневр Вальсальвы и др., что может повлечь за собой искажение результатов [67, 86, 105, 164]. К недостаткам спирометрии следует отнести и тот факт, что форсированный выдох у ряда пациентов способен провоцировать возникновение «спирометрически-индуцированного бронхоспазма» [183].

Патофизиологические процессы, а именно поражение МДП при БА, предшествуют появлению бронхиальной обструкции, поэтому спирометрия не позволяет провести верификацию их изменений [20, 155, 178]. В качестве косвенного признака может рассматриваться снижение показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), так как он имеет обратную корреляцию с отношением остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ), определяемом при проведении бодиплетизмографии [191].

Бодиплетизмография – метод исследования ФВД, позволяющий определить объемы и емкости легких [7, 19, 46, 61, 69]. Методика основана на законе Бойля-Мариотта, который гласит: при постоянной температуре

объем определенного количества газа (V) изменяется обратно пропорционально давлению (P) [33, 134]:

$$P_1 V_1 = P_2 V_2,$$

где P - давление газа; V - объем газа; индекс 1 – величины, относящиеся к начальному состоянию газа; индекс 2 – величины, относящиеся к конечному состоянию газа [22].

Обследование пациента проводится в закрытой герметичной камере с неизменным объемом воздуха.

К основным показателям бодиплетизмографии относят: внутригрудной объем легких (ВГО), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ) (рисунок 4).

Показатели	Увеличение			Норма
	резкое	значительное	умеренное	
ОЕЛ, % от должной	>145	136–145	126–135	80–125
	>140	126–140	116–125	80–115
ВГО, % от должного	>120	>120	>120	80–120
ООЛ, % от должного	>225	176–225	141–175	80–140
				УН 120–140
ООЛ/ОЕЛ, %	ДЗ + 25	ДЗ + 16–25	ДЗ + 9–15	ДЗ ± 4
				УН: ДЗ ± 5–8
Р _{О_{выд}} , % от должного	–	–	–	80–120
Е _{вд} , % от должной	–	–	–	80–120
Raw, кПа с/л	>0,80	0,60–0,80	0,31–0,59	<0,30

Рисунок 4 - Нормы показателей бодиплетизмографии [45]

ОЕЛ (% от должной) – общая емкость легких; ВГО (% от должного) – внутригрудной объем; ООЛ (% от должного) – остаточный объем легких; ООЛ/ОЕЛ (%) – отношение остаточного объема легких к общей емкости легких; Р_{О_{выд}} (% от должного) – резервный объем выдоха; Е_{вд} (% от должной) – емкость вдоха; Raw (кПа с/л) – показатель бронхиального сопротивления; ДЗ – должное значение; УН – условная норма.

Проведение этого исследования у пациентов с БА позволяет установить величину бронхиального сопротивления (Raw), повышение которой является

достоверным признаком нарушения бронхиальной проходимости, что практически всегда сопровождается увеличением ВГО [47, 53]. Принимая во внимание роль дисфункции МДП в патогенезе БА, следует считать, что наибольшей чувствительностью в оценке их состояния обладают ООЛ, ФОЕ и отношение ООЛ/ОЕЛ [179]. Увеличение ООЛ косвенным образом свидетельствует о наличии у пациента «воздушных ловушек», так как данный показатель связан с периферическим сопротивлением дыхательных путей [143] и коррелирует с параметрами, оцениваемыми с помощью компьютерной томографии высокого разрешения в фазе выдоха [42, 171]. ОЕЛ при этом может оставаться нормальной или увеличиваться. В свою очередь повышение ФОЕ и ВГО отражает легочную гиперинфляцию. В пульмонологической практике метод бодиплетизмографии применяется для дифференциальной диагностики БА с интерстициальными заболеваниями легких, имеющими сходную клиническую картину [53]. Назначение данного обследования целесообразно и в том случае, если $ОФВ_1$ не изменяется или снижается при назначении бронходилататоров. Однако отсутствие доступной аппаратуры сдерживает его широкое использование.

Еще одним методом оценки легочной функции при БА является капнография, представляющая собой измерение и графическое отображение концентрации или парциального давления углекислого газа (CO_2) в выдыхаемом воздухе [11, 14, 41, 72, 98]. Известно, что уровень CO_2 интегрально отражает деятельность системы внешнего дыхания (Канаев Н. Н., Шик Л. Л., 1980).

Наиболее активно проблемой определения уровня CO_2 в воздухе стали заниматься во время Первой мировой войны, когда ученые столкнулись с его повышенной концентрацией на борту субмарин. Так, Ф. Флюри и Ф. Церник (1938) в разделе «Воздух подводных лодок» пишут, что вопрос о CO_2 оказывается более серьезным, чем проблема O_2 (O_2 – кислород) [3]. Долгое время эталонным методом оценки CO_2 в смеси газов считался метод

J. S. Haldane (1912). При его проведении использовались различные химические абсорбенты (гидроксид натрия или калия) [144]. Данная технология послужила основой для дальнейшего развития способов количественного определения CO_2 , в том числе и в выдыхаемом воздухе. Позднее для этих целей стала применяться инфракрасная абсорбция (Tyndall J., 1865), которая и получила широкое распространение в медицинской практике [98, 142, 172].

Капнография позволяет оценить уровень концентрации CO_2 в конце выдоха (PetCO_2) [23]. Этот показатель отражает концентрацию CO_2 в альвеолах (PACO_2) и используется для косвенного определения напряжения CO_2 в артериальной крови (PaCO_2). Капнографическая кривая представляет собой график, показывающий количество выделенного CO_2 , соотнесенного ко времени (рисунок 5). Ее анализ имеет самостоятельное диагностическое значение. На капнограмме выделяют 3 фазы: I, II, III и 2 угла: угол α и угол β [11, 14, 41, 72, 98].



Рисунок 5 - Капнограмма [14]

I – фаза I; II - фаза II; III - фаза III; α – угол α ; β – угол β ; D - PetCO_2 .

Капнография нашла широкое применение в отделениях реанимации и интенсивной терапии для определения метаболических, респираторных и кардиоваскулярных нарушений [26, 29, 174, 175, 192]. Однако использование этого метода с целью оценки дыхательных расстройств у пациентов с БА является не менее актуальным.

Гиперкапния (повышение $P_{et}CO_2$) указывает на альвеолярную гиповентиляцию, свидетельствующую о тяжести дыхательной недостаточности [104, 112]. Гипокапния (снижение $P_{et}CO_2$) отражает альвеолярную гипервентиляцию, одна из причин которой - гипервентиляционный синдром (ГВС). Сочетание БА и ГВС в клинической практике может приводить к диагностическим трудностям и ошибкам в тактике ведения пациента. Частота встречаемости ГВС у пациентов с БА (от 33 до 81%) достоверно выше в сравнении с общей популяцией, что делает необходимым использование метода капнографии в их обследовании [2, 14].

При наличии у пациента обструкции дыхательных путей на капнографической кривой определяются изменения угла наклона ее восходящего отдела (рисунок 6) [14, 15, 24, 48]. Количественным критерием обструктивных нарушений является индекс Ван Мертена (RCO_2):

$$RCO_2 = Re + r1 \text{ (сек)},$$

где Re – радиус экспоненциальной части капнограммы, $r1$ – радиус закругления перехода нисходящей части кривой в горизонтальную линию. Значение индекса Ван Мертена более 0,5 сек. подтверждает наличие у пациента бронхиальной обструкции [14].

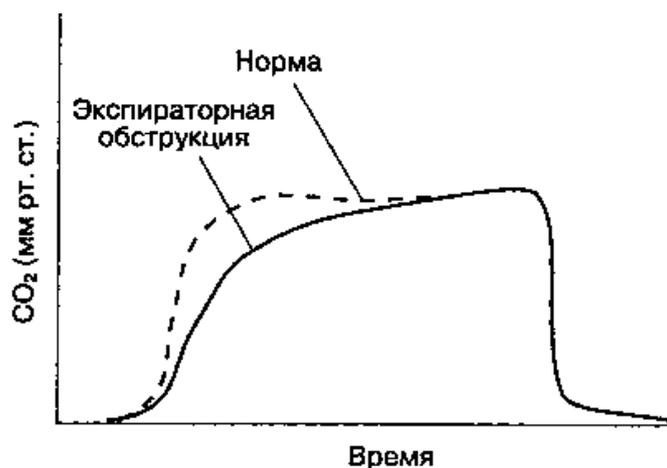


Рисунок 6 - Капнограмма у пациента с обструктивными нарушениями дыхания [34]

1.3. Объемная капнография как метод изучения легочной функции

В последнее время в клинической практике появился научный интерес к методу объемной капнографии. В отличие от традиционной капнографии, которая отражает парциальное давление CO_2 , соотнесенное ко времени, объемная капнография оценивает зависимость концентрации CO_2 от величины дыхательного объема (VT) с последующим построением кривой и расчетом ряда показателей: индекс эмфиземы, наклоны фаз II и III, объем мертвого пространства и др. [98, 141, 142, 151, 218].

Благодаря широкому диапазону и диагностическому значению определяемых параметров использование объемной капнографии целесообразно для оценки функциональных нарушений дыхания у пациентов с БА. Среди ее преимуществ следует отметить неинвазивность, информативность, простоту использования, независимость результатов исследования от массы тела, а также отсутствие необходимости в выполнении форсированных выдохов, что особенно важно у пациентов с тяжелым течением БА.

История объемной капнографии берет свое начало в XIX веке. Предпосылками к открытию метода послужило создание технологии инфракрасной абсорбции CO_2 , предложенной J. Tyndall в 1865 г. (рисунок 7) [201], и изобретение J. Hutchinson (1846) прибора для измерения легочных объемов [98, 142].

Однако первые исследования газового состава выдыхаемого воздуха относятся лишь к началу XX века. Для этих целей использовался мешок Дугласа (Douglas bag) [135]. Выдыхаемый воздух собирался в большой непроницаемый холстинный мешок объемом 50 л, после чего его содержимое вручную пропускалось через спирометр с дальнейшим отбором проб для анализа и оценки газовых фракций [98].

Впоследствии появились попытки применения метода объемной капнографии для измерения воздухоносного мертвого пространства [95].

Мертвое пространство (VD) – это часть объема легких, не принимающая участия в газообмене. Выделяют физиологическое (функциональное) и анатомическое мертвое пространство. Физиологическое мертвое пространство представлено объемом воздухоносных путей и альвеол, которые вентилируются, но не перфузируются кровью. Анатомическое мертвое пространство включает только объем воздухоносных путей [22, 122]. Наиболее раннее сообщение о расчете этого показателя с помощью объемной капнограммы было опубликовано R. Aitken и A. Clark-Kennedy в 1928 г. [78].

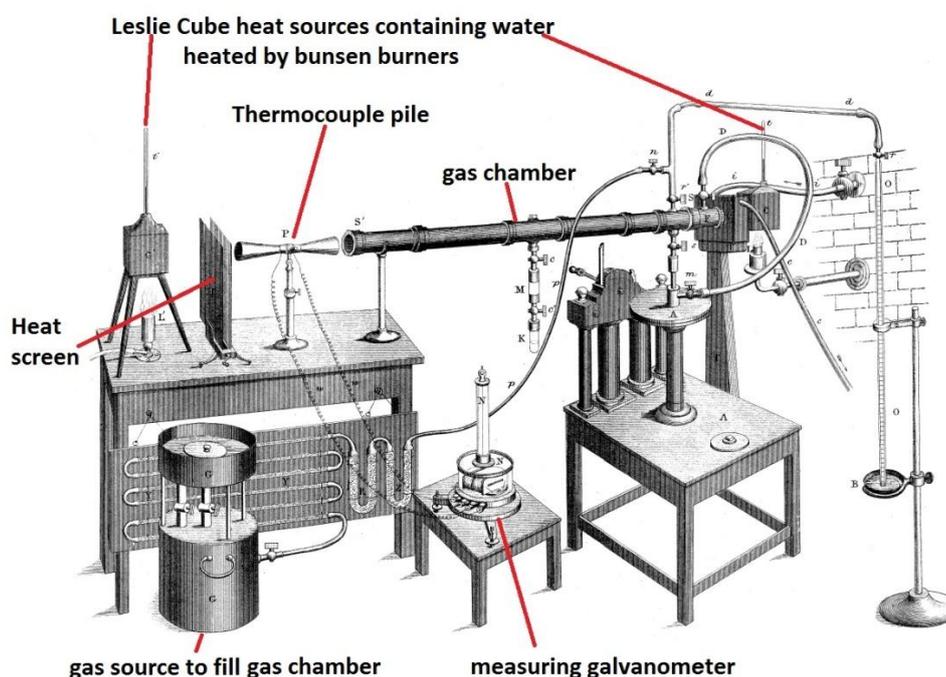


Рисунок 7 - Экспериментальный аппарат J. Tyndall состоял из длинной трубки, которую он заполнял различными газами [201]

Heat screen – тепловой экран; thermocouple pile – термопарная связка; Leslie Cube heat sources containing water heated by Bunsen burners – кубические тепловые источники, содержащие воду, нагретую горелкой Бунзена; gas chamber – газовая камера; gas source to fill gas chamber – источник газа для заполнения газовой камеры; measuring galvanometer – измеряющий гальванометр.

Основываясь на их трудах W. S. Fowler при определении объема мертвого пространства описал кривую однодыхательного теста вымывания

для азота (SBT-N₂ - spontaneous breathing trial – исследование спонтанного дыхания) и разделил ее на 4 фазы: I, II, III и IV (рисунок 8).

Это фазное деление применяется и в настоящее время для анализа объемных капнограмм (SBT-CO₂), так как SBT-N₂ и SBT-CO₂ имеют схожую форму [127]. Позднее стали разрабатываться методы, способные оценить динамику выделения CO₂ в течение нескольких дыхательных циклов (Rein, 1933).

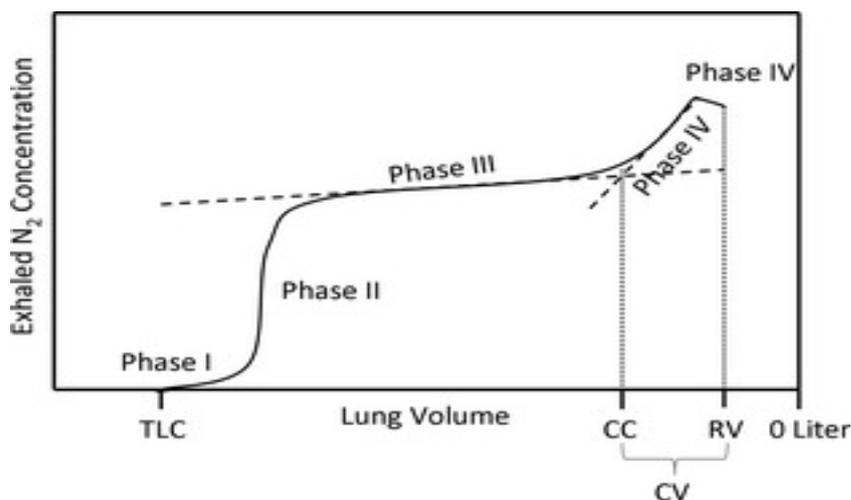


Рисунок 8 - Кривая вымывания азота [155]

Exhaled N₂ concentration – концентрация выделенного азота; lung volume – легочный объем; TLC – общая емкость легких; RV – остаточный объем; CV – конечный объем; CC – объем N₂ конца альвеолярного плато; phase I – фаза 1; phase II – фаза 2; phase III – фаза 3; phase IV – фаза 4; liter – литр.

Развитию объемной капнографии способствовали потребности реанимации и анестезиологии в новых методах оценки кардиопульмонального статуса пациента. J. Elam и др. (1955), работая над проблемой выделения CO₂ из закрытого контура анестезиологической системы, впервые опубликовал в литературе капнографические кривые дыхания при различных заболеваниях [121].

В клинической практике объемная капнография начала применяться в 80-х гг. XX века благодаря трудам R. Fletcher (1986), создавшего единую концепцию элиминации CO₂ и оценки мертвого пространства [126]. Этому

также способствовало появление в 1976 г. анализатора CO_2 (Model 930), который стал первым объемным капнографом.

С тех пор приборы для проведения объемной капнографии значительно эволюционировали. Одной из современных моделей для осуществления этой методики является ультразвуковой компьютерный спирограф SpiroScout, оснащенный функцией объемной капнографии (Ganshorn, Германия).

График, отражающий концентрацию или парциальное давление CO_2 в зависимости от дыхательного объема, называется объемной капнограммой (рисунок 9). Особенности газообмена в легких косвенно отражает форма кривой.

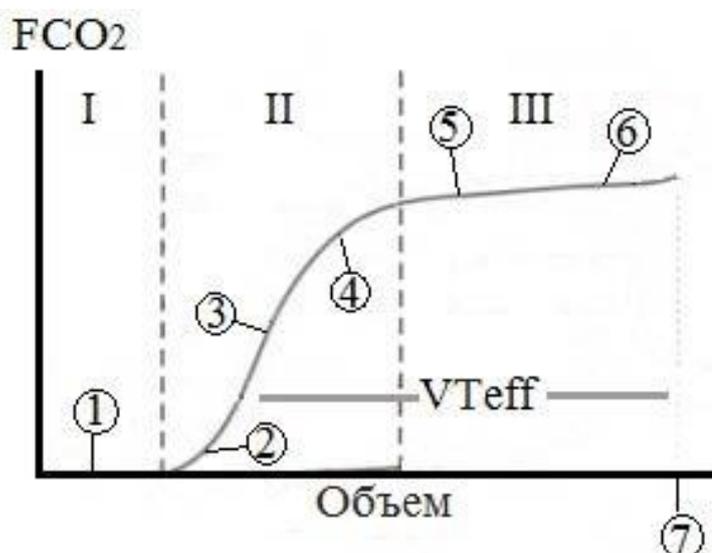


Рисунок 9 - Структура объемной капнограммы [98]

FCO_2 – фракционная концентрация углекислого газа в выдыхаемом воздухе, V_{Teff} – эффективный дыхательный объем, I – фаза I; II – фаза II; III – фаза III; 1 – объем мертвого пространства; 2 - переход фазы I в фазу 2; 3 – наклон фазы 2; 4 – угол альфа (переход фазы 2 в фазу 3); 5 – наклон фазы 3; 6 – конец выдоха; 7 – выделенный объем. Область между кривыми представляет собой объем выделенного CO_2 .

Выделяют 3 фазы объемной капнограммы.

Фаза I отражает углекислый газ верхних дыхательных путей (то есть CO_2 анатомического мертвого пространства), которое содержит небольшое его количество (как правило, приравнивается к 0).

Фаза II характеризуется быстрым ростом концентрации CO_2 , выделенного из дыхательных путей с примесью газа из альвеол, и является основной характеристикой для расчета мертвого пространства [187].

Фаза III (альвеолярная фаза) демонстрирует выделение альвеолярного CO_2 и косвенно отражает изменения вентиляции и перфузии легочной периферии [96, 120].

Важными диагностическими параметрами объемной капнографии являются [13]:

1) мертвое пространство threshold (VD-threshold, мл).

Определение мертвого пространства по методу пороговой величины представляет собой измерение только анатомического мертвого пространства [82], практически без включения смешанной фазы воздуха кривой объема CO_2 , что поясняет рисунок 10. Вследствие этого VD-threshold отличается от более употребительного мертвого пространства по Bohr, при котором в состав мертвого пространства включается больше смешанного воздуха.

VD-threshold устанавливается графически и может быть определен как точка пересечения аппроксимации фазы II кривой CO_2 –объем с осью объема (рисунок 10). Поэтому его можно оценить существенно проще, чем мертвое пространство по Bohr;

2) мертвое пространство по Bohr (VD-Bohr, мл).

Уже давно функциональное мертвое пространство по Bohr - это твердая величина в физиологии. Его определение первоначально проводят по формуле Bohr [200]. Затем устанавливают участие в мертвом пространстве объема выдоха из различных дыхательных фракций газа выдыхаемого воздуха. При определении двуокиси углерода можно упрощать формулу Bohr, так как способ аппроксимации исходит из того, что инспираторная дыхательная фракция газа близка к нулю;

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{F_{A_{CO_2}} - F_{E_{CO_2}}}{F_{A_{CO_2}}} \quad (1)$$

Формула Bohr для двуокиси углерода (V_D - мертвое пространство, V_E - объем выдоха, F - фракция CO_2 , $F_{A_{CO_2}}$ – альвеолярная концентрация CO_2 , $F_{E_{CO_2}}$ – концентрация CO_2 в выдыхаемом воздухе).

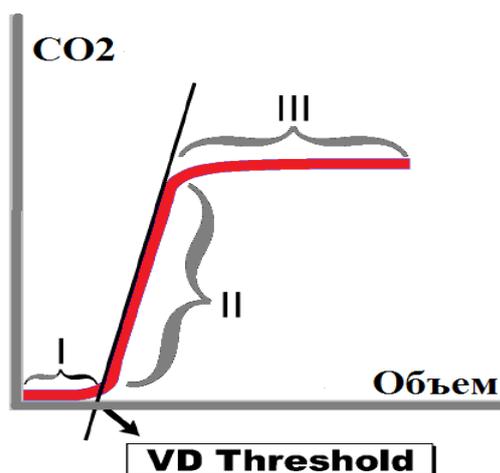


Рисунок 10 - Графическое определение мертвого пространства по методу пороговой величины (мертвое пространство по Threshold)

CO_2 – углекислый газ, I – фаза 1; II – фаза 2; III – фаза 3; VD-Threshold - мертвое пространство по методу пороговой величины.

3) мертвое пространство по Fowler (VD-Fowler, мл)

Наиболее часто программное обеспечение выпускаемых объемных капнографов рассчитывает мертвое пространство из кривой CO_2 -объем по Fowler. Определяется пункт на оси объема с построением перпендикуляра в этой точке таким образом, чтобы соблюдалось равенство площадей, ограниченных кривой, осью объема и линией аппроксимации к фазе III объемной капнограммы. Данный пункт характеризует мертвое пространство, измеренное методом Bohr. При этом принимают, что альвеолярная концентрация CO_2 постоянна и соответствует конечной экспираторной концентрации CO_2 .

В методе равных площадей по Fowler, вертикальная линия ik рисуется пересекающей экспирограмму в точке j так, что площади qjk и $ichj$ равны (рисунок 11).

Далее,

$$VD_{phys} = ok,$$

где VD_{phys} – физиологическое мертвое пространство, рассчитанное новым методом равных площадей;

ok – это расстояние между начальной точкой и точкой k .

Среднее значение концентрации выдыхаемого CO_2 задается формулой

$$F\bar{e}CO_2 = ohd / VT \quad (2),$$

где ohd – площадь под экспирограммой, которая является общим объемом выдыхаемого CO_2 (VCO_2). Подставим уравнение 2 в уравнение 1,

$$VD_{phys} = VT (1 - ohd / FaCO_2 * VT) \quad (3).$$

Однако,

$$ohd = ojk + jhdk = ichj + jhdk = icdk \quad (4).$$

Подставление уравнения 4 в уравнение 3 дает

$$VD_{phys} = VT (1 - icdk / FaCO_2 * VT) \quad (5).$$

Площадь $icdk$ можно выразить как

$$icdk = FaCO_2 * kd = FaCO_2 * (VT - ok) \quad (6).$$

Подставление уравнения 6 в уравнение 5 и упрощение дает

$$VD_{phys} = ok \quad (7).$$

Таким образом, показано, что вертикальная линия, которая делает площадь ojk равной площади $ichj$, пересекает ось x в точке k , представляющей собой мертвое пространство;

4) угол наклона фазы II (dMM/dV_2 , г/моль*л) обозначается индексом dMM/dV_2 , где dMM – разность концентрации CO_2 между началом и концом II фазы, dV_2 – доля объема выдоха, приходящаяся на II фазу объемной капнограммы;

5) угол наклона альвеолярной части объемной капнограммы ($\text{Alphas}_{2s3},^\circ$) - угол между основанием капнограммы и линией аппроксимации III фазы. Поскольку альвеолярный радиус искривления альвеолярной фазы наблюдается между 60 и 90% VT, наиболее часто именно этот диапазон объема выдоха используется для расчетов положения линии аппроксимации;

6) угол наклона фазы III (dMM/dV_3 , г/моль*л) квантифицирует изменения в фазе III, где dMM – разность концентрации CO₂ между началом и концом III фазы, dV₃ – доля объема выдоха, приходящаяся на III фазу объемной капнограммы. Так как этот индекс непосредственно не описывает объем, а только подъем фазы III CO₂ объемной капнограммы, то он мало зависит от объема выдоха;

7) индекс эмфиземы (V_{m25-50}/V_{Tin-s}) – это интегральный показатель, представляющий собой наклон линии регрессии индекса смешанного воздуха. U.Smids [13] показал, что при гиперинфляции и эмфиземе легких наибольшие изменения претерпевает объем смешанного воздуха, содержащего от 25 до 50% максимальной концентрации CO₂ (V_{m25-50}). Он зависит от объема вдоха (V_{Tin-s}), в связи с чем было предложено использовать соотношение V_{m25-50} к V_{Tin-s} ;

8) максимальная молярная масса CO₂ конца выдоха, соотнесенная к дыхательному объему (dMM_{max} , г/моль) – индикатор активности метаболизма, с помощью которого возможно определение кардиопульмонального статуса пациента, так как концентрация CO₂ в выдыхаемом воздухе косвенно отражает его концентрацию в крови.

1.4. Возможности применения метода объемной капнографии в клинической практике

Диагностический потенциал объемной капнографии способствовал изучению данной методики в определении вентиляционных нарушений при БА [123, 202], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [15, 40, 189, 206], бронхоэктатической болезни [211], муковисцидозе [204, 209, 211], эмфиземе легких [13, 15, 40, 118, 189], респираторном дистресс-синдроме (РДС) [75, 99, 106, 131, 160], тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [80, 115, 154, 215].

У пациентов с БА и ХОБЛ одним из показателей объемной капнографии, способным косвенно отражать наличие и тяжесть бронхообструкции, является объем мертвого пространства (VD). Известно, что при заболеваниях, протекающих с бронхообструктивным синдромом, в патологический процесс вовлекаются периферические дыхательные пути, которые составляют значительную часть объема мертвого пространства. Вследствие сужения мелких бронхов и бронхиол уменьшается объем анатомического мертвого пространства, а из-за легочной гиперинфляции и нарушений процессов газообмена увеличивается объем альвеолярного мертвого пространства. В своем исследовании А. Н. Kars et al. (1995) доказали, что обструкция дыхательных путей при БА влияет на величину VD. При этом соотношение $VD\text{-Bohr}/VT$ оказалось более чувствительным для дифференциальной диагностики бронхообструктивных заболеваний и эмфиземы легких, чем $VD\text{-Fowler}$. Полученные данные объясняются большей зависимостью $VD\text{-Bohr}$ от альвеолярного мертвого пространства [118]. Кроме того, была выявлена корреляция данного параметра с тяжестью заболевания.

Другим важным показателем объемной капнографии является угол наклона фазы III (рисунок 12). Периферические отделы легких (в том числе дистальные дыхательные пути, бронхиолы, то есть МДП) называют «тихими,

молчащими» легочными зонами, потому что оценка их функции с помощью спирометрии не представляется возможной. Однако их состояние можно косвенно определить с помощью объемной капнографии. При структурных и воспалительных поражениях периферических дыхательных путей отмечается неравномерное распределение воздуха в легких, увеличивается функциональное мертвое пространство и, следовательно, изменяется V/Q , что и отражает III фаза объемной капнограммы. В исследованиях В. Dutricue et al. (2000) [74], и L. Veronez et al. (2014) [210] показано, что изменение угла наклона фазы III отражает неравномерность V/Q , которое возникает из-за нарушений в мелких бронхах и бронхиолах.

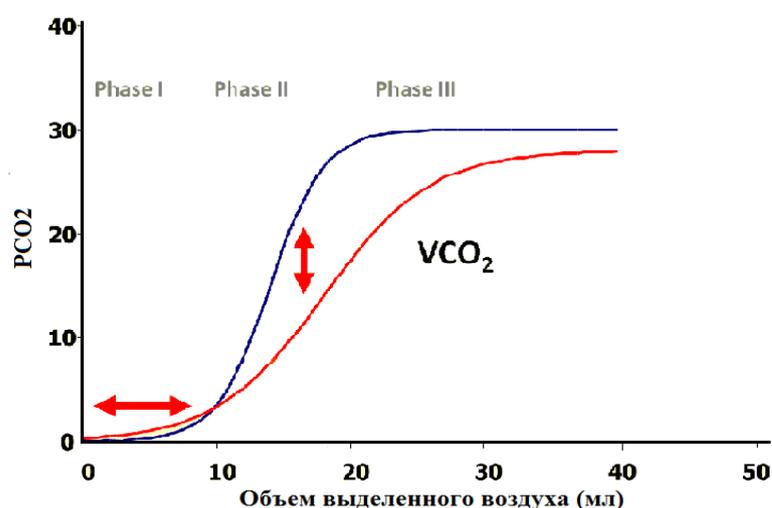


Рисунок 12 - Объемная капнограмма при обструкции дыхательных путей (синяя линия – нормальная объемная капнограмма, красная линия – объемная капнограмма при обструкции дыхательных путей).

PCO₂ (mm Hg) – парциальное давление углекислого газа (мм.рт.ст.); Phase I – фаза 1; Phase II – фаза 2; Phase III – фаза 3; VCO₂ – объем CO₂.

R. S. Ream et al. (1995), установили, что угол наклона фазы III зависит от возраста, роста, веса и площади поверхности тела [212]. Так, у детей в связи с меньшей площадью поперечного сечения воздухоносных путей данный параметр выше, чем у взрослых. Однако в процессе взросления эта фаза кривой становится практически горизонтальной [84, 124, 151, 169, 212].

M. S. Ferreira et al. (2017) изучали показатели объемной капнографии и спирометрии у пациентов 5-17 лет с ожирением и нормальным весом без анамнеза БА. Было показано, что ожирение влияет на скорость воздушного потока, но однородность вентиляции при этом не изменяется [181].

C. C. Almeida et al. в 2011 году опубликовали результаты исследования, в котором продемонстрировали возможности объемной капнографии в оценке вентиляционных нарушений у детей и подростков с персистирующей БА [216]. Пациенты, страдающие БА, и добровольцы контрольной группы были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям. В группе здоровых детей угол наклона фазы III оказался меньше, чем у пациентов с БА, что объясняется наличием у последних неоднородности легочной вентиляции. Кроме того, при проведении бронходилатационного теста, исследователи обнаружили уменьшение угла наклона фазы II, связанное с увеличением объема анатомического мертвого пространства, но при этом угол наклона фазы III не изменялся из-за необратимых изменений МДП (в частности, воспаления в респираторных бронхиолах, не содержащих гладкомышечных клеток и не подверженных действию бронходилататоров). Провокационная проба с метахолином увеличивала угол наклона фазы III за счет усугубления неоднородности V/Q в результате усиления бронхообструкции.

В исследовании J. O. Steiss et al. (2008) анализировалась динамика объема мертвого пространства у детей и подростков с БА при проведении бронходилатационного теста и после 6 месяцев лечения ИГКС [100]. Объем мертвого пространства, измеренного методом threshold, увеличивался после ингаляции бронходилататора короткого действия и через полгода приема назначенной терапии. Кроме того, авторы продемонстрировали корреляцию изучаемого показателя объемной капнографии с $ОФВ_1$ спирометрии.

Повышение угла наклона фазы III также было получено K. Olsson et al. (1999) при бронхопровокации с метахолином у 19 взрослых, что обусловлено

развитием бронхоконстрикции [103]. L. Plantier et al. (2015) при обследовании пациентов с подозрением на диагноз БА, которое включало бронхоконстрикторный тест, установили, что наклон альвеолярной фазы объемной капнограммы отчетливо связан с ограничением воздушного потока и бронхиальной обструкцией [149].

J. M. Liu et al. (2008), определяя параметры объемной капнографии у пациентов с различной степенью тяжести БА, находящихся в обострении, резюмировали, что эта методика может использоваться для оценки выраженности обструкции дыхательных путей [196].

Исследование S. Ponto et al., опубликованное в 2016 г., показало возможность применения объемной капнографии как дополнительного метода комплексной диагностики ХОБЛ. Результаты, полученные при обследовании 95 человек, продемонстрировали статистически значимые различия между группой пациентов с ХОБЛ и здоровыми добровольцами по углу наклона фазы III и углу альфа. Отмечалась сильная корреляция угла наклона фазы III и параметров спирометрии и бодиплетизмографии. По данным исследователей метод объемной капнографии обладает 90%-ной чувствительностью и 86%-ной специфичностью в выявлении функциональных нарушений дыхания у пациентов с ХОБЛ [161].

M. C. Pereira et al. (2016) [213] и S. M. da Silva et al. (2016) [110] оценивали потенциал метода объемной капнографии в определении фенотипа ХОБЛ. Пациенты с бронхитическим типом имели статистически значимо более высокие углы наклона фаз II и III по сравнению с пациентами с эмфизематозным типом, на основании чего был сделан вывод о том, что объемная капнография демонстрирует различные капнографические профили в зависимости от фенотипа ХОБЛ.

G. S. Qi et al. (2014) пришли к заключению о целесообразности использования таких показателей объемной капнографии как объем мертвого пространства, углы наклона фаз II и III и их отношений к среднему

дыхательному объему в дифференциальной диагностике пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц [189].

В свою очередь Р. V. Romero et al. (2007) изучали объемную капнографию в качестве альтернативного теста для исследования параметров дыхания у пациентов с ХОБЛ и доказали необходимость ее применения в тех случаях, когда спирография не может быть выполнена надлежащим образом [206].

Оригинальным в методике объемной капнографии является функциональный легочный тест - «эмфизема-тест». При его проведении определяют индекс эмфиземы, который имеет диагностическую ценность для выявления эмфиземы и гиперинфляции легких (рисунок 13). По результатам ряда исследований, было установлено, что индекс эмфиземы значительно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [13, 15, 40, 189]. Кроме того, данный показатель может использоваться и в определении фенотипа ХОБЛ, демонстрируя статистически значимое увеличение при эмфизематозном процессе [40].

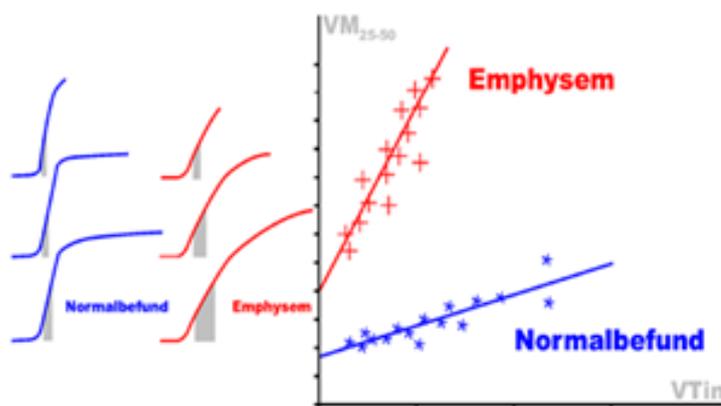


Рисунок 13 - Кривые показателей «эмфизема-тест» в норме (обозначена синим цветом) и при эмфиземе легких (красным цветом) [1]

Emphysem - эмфизема; normalbefund - норма; Vm25-50 - объем смешанного воздуха, содержащего от 25 до 50% максимальной концентрации CO₂; VT_{in} - объема вдоха.

По данным S. Fouzas et al. (2014) объемная капнография может рассматриваться как альтернативный метод мониторинга изменений легочной функции у детей с бронхолегочной дисплазией, в том числе в младенческом и раннем возрасте [219].

L. Veronez et al. (2014) с помощью объемной капнографии провели обследование пациентов с муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью. Обе группы показали увеличение угла наклона фазы III по сравнению со здоровыми добровольцами, что предполагает наличие структурных поражений периферии легких, которая способствует неоднородности вентиляции. Однако существенных различий между пациентами обеих групп по углу наклона фазы III получено не было. В соответствии с этим авторы сделали выводы о том, что объемная капнография может найти свое применение в качестве дополнительного диагностического метода у пациентов, страдающих муковисцидозом или бронхоэктатической болезнью [211]. M. A. Ribeiro et al. (2012), провели сравнение диагностической значимости методов объемной капнографии и спирометрии при муковисцидозе. У всех обследуемых были выявлены изменения показателей объемной капнограммы, характеризующие неоднородность распределения вентиляции, даже в случае отсутствия у них обструктивных нарушений на спирограмме [209]. P. L. Parazzi et al. (2016) посредством объемной капнографии изучали толерантность к физическим нагрузкам у детей и подростков с муковисцидозом различной степени тяжести, используя в своей работе нагрузочные пробы. По результатам исследования было установлено, что эта методика может использоваться для анализа эффективности вентиляции во время тренировок и характеризует кардиореспираторный статус пациентов [204].

L. Plantier et al. (2016) на объемных капнограммах при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) зарегистрировали увеличение объема проводящих дыхательных путей. При этом у пациентов с ИЛФ по сравнению с

контрольной группой отмечался достоверно более высокий объем проводящих дыхательных путей независимо от тяжести заболевания, что авторы связывали с морфологическими особенностями [138].

Исследования метода объемной капнографии в реанимационной практике продемонстрировали возможности ее клинического применения для оценки успешности отлучения пациента от механической вентиляции [99], подбора параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и контроля целостности дыхательного контура [97, 114, 152, 185, 215]. Кроме того, данная методика может использоваться для выявления остановки кровообращения, нарушений оксигенации [111, 153] и мониторинга эффективности реанимационных мероприятий [150, 168, 176, 193, 194].

Благодаря тому, что паттерн элиминации CO_2 в объеме выдоха, полученный при проведении объемной капнографии, позволяет выявить нарушения V/Q-соотношения, этот метод может применяться в диагностике РДС [85, 99, 106, 131, 145]. Так, в исследовании R. H. Kallett et al. (2005) измерение соотношения объема мертвого пространства к дыхательному объему (VD/VT) с помощью объемной капнографии у пациентов с РДС коррелировало с данными, полученными при использовании традиционных способов метаболического мониторинга [75]. P. V. Romero et al. (1997) определили, что показатели, рассчитанные с помощью объемной капнографии, в частности, отношение альвеолярного объема выброса (объема CO_2 , выделенного из альвеол - VAE) к дыхательному объему (VAE/VT) позволяет оценивать и мониторировать вентиляционные нарушения у пациентов с РДС [160]. M. Serkova et al. (2007) [162] и Y. J. Zhang et al. (2016) [106] отметили целесообразность использования данной методики при определении прогноза у пациентов с РДС.

M. M. Patel et al. (1999) [154], T. M. Fabius et al. (2016) [215] указали на необходимость разработки быстрого неинвазивного дыхательного теста для диагностики ТЭЛА, одним из которых в перспективе может стать объемная

капнография. J. A. Kline et al. (2001) продемонстрировали, что наличие нормального $V_{D_{alv}}$, полученного путем проведения объемной капнографии, в сочетании с нормальным уровнем Д-димера является высокочувствительным скринингом, который позволяет исключить диагноз легочной эмболии [80, 115]. Кроме того, у пациентов с клиническим подозрением на ТЭЛА и возрастающим уровнем Д-димера показатели объемной капнографии имели большую достоверность для установления соответствующего диагноза, чем традиционная оценка градиента P_{ACO_2} - P_{etCO_2} . F. Verschuren et al. (2004, 2010) и M. M. Moreira et al. (2009, 2010) отметили перспективность объемной капнографии для мониторинга эффективности тромболитической терапии при ТЭЛА [79, 197, 207, 208, 217, 220].

Таким образом, материалы, приведенные в литературном обзоре, свидетельствуют о недостаточной изученности возможностей метода объемной капнографии в оценке легочной функции у пациентов с БА, что определяет актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с октября 2015 года по сентябрь 2017 года на базе кафедры терапии и семейной медицины ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; стационарного отделения № 1 и стационарного отделения № 2 Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический госпиталь для ветеранов войн»; пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Клиническая больница им. Н.А. Семашко»; пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница»; терапевтического отделения стационара Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница №5». Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) с поправками 2013 года (Форталеза, Бразилия), Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика – Good Clinical Practice (GCP) ГОСТ Р 52379-2005» и одобрена Этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

2.1. Дизайн исследования

Когорта обследуемых состояла из 171 человека: 88 пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БА (52 пациента с различным уровнем контроля заболевания и 36 - в фазе обострения) и 83 некурящих добровольца без БА.

Критерии включения в исследование: наличие подписанного добровольного информированного согласия, возраст старше 18 лет, ранее установленный диагноз БА тяжелого и среднетяжелого течения. В группу сравнения отбирались лица старше 18 лет с отсутствием БА в анамнезе.

Критерии исключения: курильщики или лица с анамнезом курения 10 пачколет и более; ожирение 2 и 3 степени; пациенты с ХОБЛ; перенесшие инфекции дыхательных путей в течение 4-х недель, предшествующих исследованию; получавшие СГКС по поводу других хронических заболеваний (кроме обострения БА) или антибиотики в течение 4-х недель, предшествующих исследованию. Не включались пациенты, нуждающиеся в инвазивной респираторной поддержке и лечении в реанимационном отделении; с другими заболеваниями нижних дыхательных путей (пневмония, интерстициальные заболевания легких, альвеолиты и др.); с ТЭЛА и РДС; острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения любой локализации; системными заболеваниями соединительной ткани и другой аутоиммунной патологией; онкологическими заболеваниями; с выраженными тревожно-депрессивными расстройствами (11 баллов и выше), выявленными с помощью опросника HADS (приложение 5) [16,222]; нестабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС); тяжелыми декомпенсированными заболеваниями внутренних органов и другими состояниями, которые могли влиять на результаты исследования.

Диагноз БА был установлен с учетом анамнеза и спирометрических данных в соответствии с критериями GINA 2014 года и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы [21,56]. Обострением считали состояние, характеризующееся прогрессирующим ухудшением симптомов (кашля, хрипов, одышки, заложенности в груди) и явным снижением показателей ФВД [33]. Степень тяжести БА оценивалась в зависимости от ступени терапии (GINA, 2014), при которой достигнут контроль симптомов [21]. Объем получаемой терапии

при БА отмечался как номер ступени, в соответствии со схемой ступенчатого подхода в лечении БА в GINA 2014 года (см. рисунок 2). Распределение пациентов по уровню контроля заболевания проводилось на основе результатов тестирования по опроснику ACQ-5.

2.2. Этапы исследования

На 1-м этапе всем пациентам с БА тяжелого и среднетяжелого течения и добровольцам контрольной группы проводилось предварительное общеклиническое обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза заболевания и объективный осмотр. Оценивались критерии включения и исключения, осуществлялось собеседование и получение информированного согласия на участие в исследовании. Далее пациенты с БА тяжелого и среднетяжелого течения распределялись на 2 подгруппы: БА с различным уровнем контроля (52 пациента) и обострение БА (36 пациентов).

Пациенты с различным уровнем контроля БА на 2-м этапе проходили специальное обследование в соответствии с поставленными целями и задачами, которое включало заполнение опросников и аналоговых шкал (ACQ-5, mMRC, шкала Борга, опросник по дневному и ночному кашлю), объемную капнографию и спирометрию с проведением теста с бронхолитиком (использовался сальбутамол (вентолин) в дозе 400 мкг), а также капнографию и бодиплетизмографию. Клиническое обследование, объемная капнография и спирография с выполнением бронходилатационной пробы выполнялись у всех 52 пациентов.

Все пациенты с БА тяжелого и среднетяжелого течения, находящиеся в фазе обострения, были госпитализированы в пульмонологическое отделение ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко»; стационарное отделение № 1 и стационарное отделение № 2 ГБУ РО «РОКГВВ»; пульмонологическое отделение ГБУ РО «ОКБ»; терапевтическое отделение стационара ГБУ РО «ГКБ №5». На 2-м этапе всем 36 пациентам до начала терапии проводилось специальное обследование, включавшее изучение клинических симптомов

(опросник mMRC, шкала Борга, опросник по дневному и ночному кашлю), объемную капнографию и спирометрию с бронходилатационным тестом. В группе БА результаты капнографии были изучены у 38 пациентов, а бодиплетизмография была выполнена 30 пациентам.

На 3-м этапе осуществлялось лечение обострения БА. Пациенты получали комплексную терапию, согласно Медико-экономическому стандарту оказания медицинской помощи больным с бронхиальной астмой (МЭС 30139): кортикостероиды (СГКС, ИГКС), бронходилататоры (β 2-агонисты, М-холинолитики), эуфиллин, комбинированные ингаляционные препараты и, по показаниям, оксигенотерапию. Сроки госпитализации, в среднем, составляли от 10 до 14 дней.

На 4-м этапе проводилось повторное клиническое обследование, изучалась динамика показателей объемной капнографии и ФВД после окончания курса лечения.

Контрольная группа включала 83 добровольца, которым на 2-м этапе регистрировались объемные капнограммы и спирограммы. Дополнительно у 30 пациентов контрольной группы оценивались результаты капнографии и бодиплетизмографии (рисунок 14).



Рисунок 14 - Схема дизайна и этапов исследования

2.3. Общая характеристика пациентов

Был обследован 171 человек (123 женщины – 71,93% и 48 мужчин – 28,07%) в возрасте от 21 до 83 лет. Из них в возрасте до 30 лет - 14 человек (8,19%), 31-40 лет – 13 человек (7,6%), 41-50 лет - 30 человек (17,54%), 51-60 лет - 42 человека (24,56%), 61-70 лет – 41 человек (23,98%), старше 70 лет – 31 человек (18,13%) (рисунок 15).

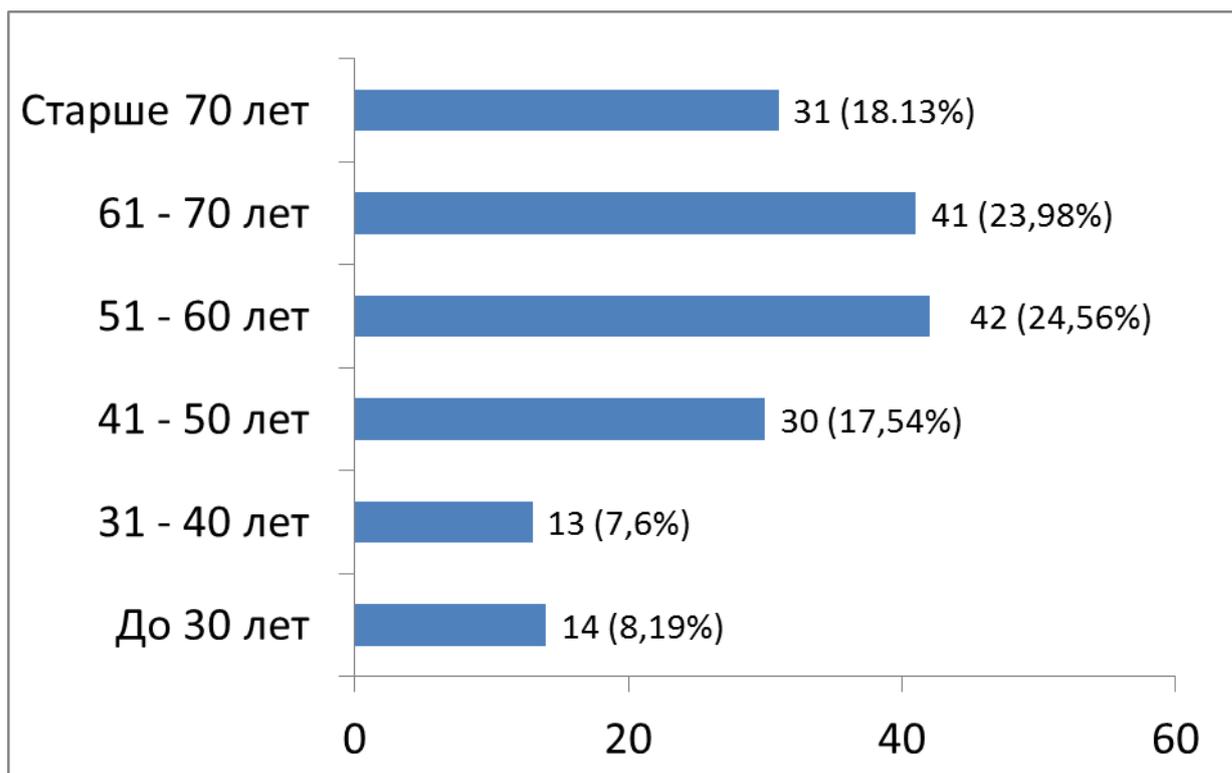


Рисунок 15 - Возрастной состав обследуемых пациентов

Обследуемые были разделены на группы: в первую, или основную группу, вошли 88 пациентов с БА тяжелого и среднетяжелого течения, вторая группа - сравнения - включала 83 добровольца без БА. Большая часть обследуемых имели нормальный вес (ИМТ 19 – 24,9 кг/м²) или предожирение (ИМТ 25 – 29,9 кг/м²). В исследование не включались пациенты с ожирением 2 и 3 степени (ИМТ > 34,9 кг/м²) в связи с возможным влиянием избыточной массы тела на показатели функции внешнего дыхания. При этом лица с ожирением 1 степени составляли менее 30% как в опытной группе, так и в группе контроля.

Распределение по возрасту, полу и антропометрическим показателям, а также уровню контроля заболевания и наличию обострения БА в группах представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

**Распределение обследуемых по полу, возрасту
и антропометрическим данным в группах (M±SD)**

		Группа БА		Группа контроля
		Средняя степень тяжести	Тяжелое течение	
Количество		45	43	83
		88		
Пол	мужчины	12	12	20
	женщины	33	31	63
Возраст, лет		59,28±2,33	61,40±0,31	59,4±1,55
Вес, кг		76,23±2,89	74,59±0,49	78,1±1,69
Рост, см		165,5±1,32	165,65±0,21	165,50±0,94
ИМТ		28±1,12	27,4±0,14	28,7±0,66

В основную группу (88 человек) было включено 43 пациента с БА тяжелого течения (48,86%) и 45 пациентов с БА средней тяжести (51,14%). При этом 36 пациентов находились в обострении (40,91%). Из них БА тяжелого течения диагностировалась в 61,11% случаев, а средняя степень тяжести заболевания - в 38,89%. Частота обострений у пациентов со среднетяжелой БА составляла от 0 до 6 в год (в среднем, 2 (1; 2,5)), с тяжелой БА – от 0 до 8 (в среднем, 3,79±0,05). Частые обострения (2 и более за предыдущий год) были зарегистрированы у 59 (67,05%) человек. Различный уровень контроля имели 52 пациента (59,09%). У 12 (23,07%) пациентов БА контролировалась хорошо, у 15 (28,85%) - отмечался частичный контроль заболевания, 25 (48,08%) имели неконтролируемую БА (таблица 2).

Отсутствие контроля у обследуемых было связано с низкой комплаентностью (62,3%), неправильной техникой ингаляций (45,3%), использованием лекарственных схем, несоответствующих ступени необходимой терапии (32,8%), продолжающимся воздействием триггера (15,9%), трудноконтролируемым (18,2%) и резистентным к лечению (21,3%) течением БА.

Таблица 2

Распределение пациентов с БА в зависимости от уровня контроля заболевания и наличия обострения

	Ремиссия			Обострение
	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА	
БА средней тяжести	7	9	15	14
БА тяжелого течения	5	6	10	22
Общее количество	12	15	25	36
	52			

Длительность заболевания БА (по данным первичной медицинской документации) составила от 3 до 50 лет, в среднем – $17,7 \pm 10,2$ лет. На момент включения в исследование пациенты с БА принимали следующую ингаляционную терапию: только короткодействующие бронходилататоры – 2 пациента (2,27%); длительно действующие бронходилататоры – 12 пациентов (13,64%); М-холинолитики – 3 пациента (3,41%); фиксированные или свободные комбинации ИГКС и β 2-агонистов – 56 пациентов (63,64%); «тройную» терапию (М-холинолитик, β 2-агонист и ИГКС) – 15 пациентов (17,05%).

Различные сопутствующие заболевания регистрировалась у 63,6% пациентов с БА и у 61,4% представителей контрольной группы (таблица 3). Все обследуемые были компенсированы и не требовали коррекции лечения.

Наиболее часто регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Постоянную медикаментозную терапию получали пациенты с ИБС, гипертонической болезнью, цереброваскулярной болезнью (ЦВБ) и сахарным диабетом.

Таблица 3

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в группе БА и группе контроля

Сопутствующие заболевания и состояния	Группа БА	Группа контроля
Гипертоническая болезнь	26,1%	25,3%
Хронический гастрит	27,3%	21,7%
ЦВБ	22,8%	23,9%
ИБС	21,6%	20,4%
Хронический холецистит	18,2%	16,9%
Сахарный диабет	13,6%	10,22%
ХСН	13,6%	10,8%
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	10,2%	7,2%
Хронический панкреатит	6,8%	4,8%
Хронический пиелонефрит	5,7%	4,8%
Мочекаменная болезнь	3,4%	2,4%

Пациенты группы БА с сердечно-сосудистыми заболеваниями принимали ацетилсалициловую кислоту в 73,9% случаев, клопидогрел – в 26,1% случаев, статины – в 87% случаев, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) - в 65,2% случаев, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (сартаны) – в 26% случаев, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда - в 21,7% случаев, блокаторы

кальциевых каналов недигидропиридинового ряда – в 47,8% случаев, ивабрадин – в 26% случаев, диуретики – в 39,1% случаев, гипотензивные препараты центрального действия – в 17% случаев, нитраты пролонгированного действия – в 13% случаев. В группе контроля при заболеваниях сердечно-сосудистой системы назначались: ацетилсалициловая кислота - у 90,9% пациентов, клопидогрел – у 8,1% пациента, статины – у 90,9% пациентов, ИАПФ - у 68,2% пациентов, сартаны – у 18,2% пациентов, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда - у 18,2% пациентов, бета-блокаторы – у 45,4% пациентов, блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда – у 4,5% пациентов, диуретики – у 40,9% пациентов, гипотензивные препараты центрального действия – у 18,2% пациентов, нитраты пролонгированного действия – у 13,6% пациентов. Следует отметить, что бета-блокаторы принимали 12% представителей контрольной группы. Блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда получали 11,7%, а блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда - у 5,2% среди всех обследуемых пациентов. Пациенты с БА и сахарным диабетом 2 типа принимали следующие препараты: метформин – 69,8%, инсулины – 41,4%, гликлазид – 25,3%, глибенкламид – 20,6%, метформин+глибенкламид – 4,3%, глимепирид+метформин – 4,5%, вилдаглиптин – 3,1%, алоглиптина бензоат – 1,2%. В группе контроля метформин получали 72,3% пациентов с сахарным диабетом 2 типа, инсулины – 37,4%, гликлазид – 22,4%, глибенкламид – 18,6%, метформин+глибенкламид – 3,9%, глимепирид+метформин – 4,1%, вилдаглиптин – 2,8%, алоглиптина бензоат – 0,8%. За сутки перед исследованием лекарственные средства, способные влиять на ФВД, применять не рекомендовалось.

Таким образом, обследуемые группы были сопоставимы по возрастнополовому составу, антропометрическим характеристикам (для всех оцениваемых показателей $p > 0,05$) и частоте встречаемости сопутствующих

заболеваний ($p < 0,05$). Все пациенты участвовали в исследовании на добровольной основе, были в полной мере проинформированы обо всех процедурах и получали информацию о результатах обследований.

2.4. Методы исследования

2.4.1. Объемная капнография

Данные объемной капнографии регистрировались с помощью компьютерного спирографа SpiroScout (Ganshorn, Германия), оснащенного функцией объемной капнографии (рисунок 16). Портативный набор состоит из чехла, прибора SpiroScout, комплекта одноразовых мундштуков и руководства по эксплуатации. Прибор подключается к компьютеру с установленным программным обеспечением через USB-порт.



Рисунок 16 - спирограф Spiroscout, оснащенный функцией объемной капнографии (Ganshorn, Германия) [180]

На экране монитора персонального компьютера в режиме реального времени отображаются капнографические кривые (рисунок 17).

Рекомендации по подготовке к обследованию включали: отказ от приема кофе, чая, шоколада и других кофеинсодержащих и холодных напитков и продуктов в течение 4 часов; алкоголя в течение 4 часов; ограничение активной физической нагрузки в течение 12 часов, воздействия табачного дыма, пыли, резких запахов. До исследования пациенты с БА не принимали β_2 -агонисты короткого действия в течение 6 часов; М-холинолитики

короткого действия в течение 8 часов; β_2 -агонисты длительного действия в течение 12 часов; метилксантины в течение 10 дней; СГКС в течение 30 дней.

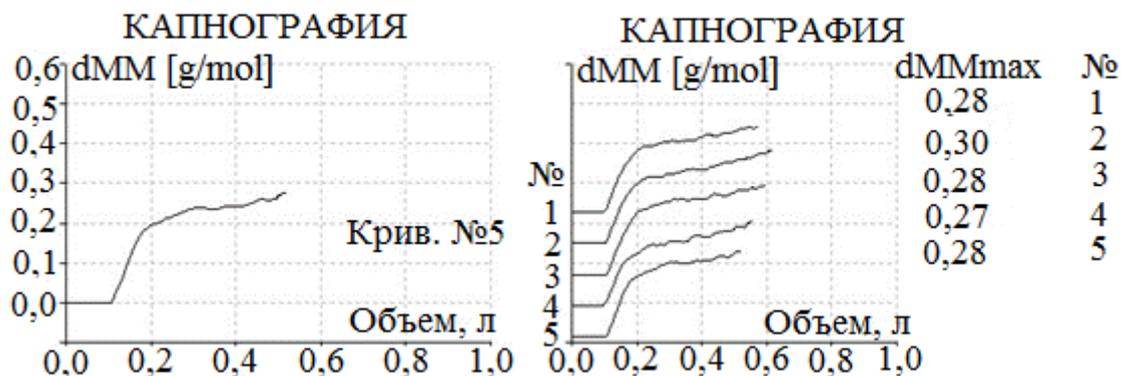


Рисунок 17 - Кривые объемной капнографии

Перед регистрацией параметров дыхания каждого пациента аппарат калибровался. Объемная капнография проводилась утром натощак, в положении сидя, после 15-минутного отдыха, а при невыполненных условиях переносилась на следующий день. Все пациенты получили инструктаж с последующей демонстрацией методики исследования. Техника объемной капнографии включала следующие положения: надеть носовой зажим, держать прибор горизонтально на уровне лица, по команде исследователя плотно обхватить губами мундштук (для исключения просачивания воздуха между губами и мундштуком), и дышать в обычном режиме около 1 минуты (длительность определяется автоматически). При выполнении «эмфизема-теста» пациентам в течение 60 секунд предлагалось совершать небольшие вдохи и выдохи, постепенно увеличивая их до максимально возможных, как бы «поднимаясь по лестнице» (рисунок 18). В случае соблюдения всех правил результаты фиксировались в карте пациента.

Регистрировались следующие параметры: объем мертвого пространства threshold (VD-threshold, мл), объем мертвого пространства по Bohr (VD-Bohr, мл), объем мертвого пространства по Fowler (VD-Fowler, мл), угол наклона фазы II (dMM/dV_2 , г/моль*л), угол наклона фазы III (dMM/dV_3 , г/моль*л), угол между фазами II и III ($\text{Alpha } s_2s_3$, °), индекс эмфиземы (V_{m25-50}/V_{Tin}

s), максимальная молярная масса всего CO₂, выделенного к концу выдоха, соотнесенная к дыхательному объему (dMMmax, г/моль). Далее выполнялась спирография и проба с ингаляционным бронходилататором короткого действия. Через 15 мин после ингаляции салбутамола (вентолин) 400 мкг объемные капнограммы и спирограммы регистрировались повторно, а затем оценивались изменения их показателей.

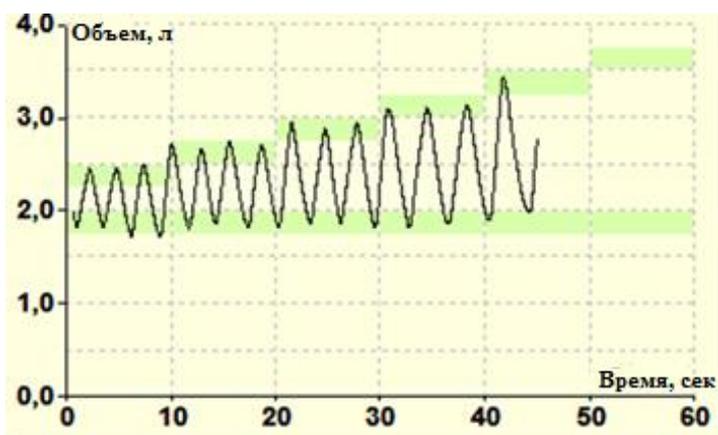


Рисунок 18 - Техника выполнения «эмфизема-теста»

2.4.2. Спирография

Параметры ФВД определялись с использованием ультразвукового компьютерного спирографа SpiroScout (Ganshorn, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS [139]. Для каждого исследования выполнялось минимум три форсированных выдоха (максимум восемь). Приемлемой по качеству считалась такая спирометрическая попытка, которая имела четкое начало и конец (плато на кривой соотношения объема и времени), была свободной от артефактов, появляющихся из-за кашля, преждевременного окончания, недостаточного усилия и других причин. Регистрировались лучшие показатели из всех приемлемых попыток, такие как: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ₁); модифицированный индекс Тиффно (отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ). Должные величины рассчитывались автоматически с учетом пола, возраста и роста каждого пациента [37]. Исследование обратимости бронхиальной обструкции осуществлялось при выполнении спирометрии до

и через 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола. Обратимость бронхиальной обструкции рассчитывалась по формуле:

$$\text{ОФВ}_1 (\text{после ингаляции}) - \text{ОФВ}_1 (\text{до ингаляции}) \times 100 / \text{ОФВ}_1 (\text{до ингаляции}).$$

При приросте ОФВ₁ на 12% и на 200 мл и более по отношению к исходному уровню бронхиальную обструкцию расценивали как обратимую [39].

2.4.3. Бодиплетизмография

Бодиплетизмография осуществлялась перед проведением объемной капнографии с помощью бодиплетизмографа Q-Вох (COSMED, Италия) (рисунок 19). Регистрировались следующие параметры: внутригрудной объем (ВГО), показатель бронхиального сопротивления (Raw, кПа с/л, % от должного), общая емкость легких (ОЕЛ, в % от должного), функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ, л), остаточный объем легких (ООЛ, в % от должного), отношение остаточного объема легких к общей емкости легких ООЛ/ОЕЛ (в %).

Бодиплетизмография выполнялась в специальной герметичной камере, оборудованной датчиками давления и имеющей постоянный объем воздуха. Пациента помещали в камеру в положении сидя и предлагали спокойно дышать, используя загубник. При этом обследуемого инструктировали придерживать руками щеки и подбородок, чтобы на показатели исследования не оказывали влияние объем ротовой полости, эластичность щек и губ. Количество выдыхаемого и вдыхаемого воздуха измерялось с помощью пневмотахометра. Кроме того, регистрировалось давление в ротовой полости (Ррот) и изменения давления воздуха в камере (Ркам), возникающие из-за колебательных движений грудной клетки при дыхании. Давление ротовой полости непосредственно зависит от давления в респираторной системе поэтому Ррот является эквивалентом альвеолярного давления – Ральв. В свою очередь Ркам косвенно отражает изменения ВГО.



Рисунок 19 - Бодиплетизмограф Q-Вох (COSMED, Италия) [27]

В ходе исследования выполнялось перекрытие потока – кратковременные прерывания дыхания на высоте выдоха (на уровне ФОЕ). Дыхательная трубка закрывалась специальным клапаном и в этот момент пациент совершал поверхностные и частые дыхательные движения (около 60 в 1 минуту). Сжатие воздуха, находящегося в дыхательных путях и альвеолах, при выдохе и его разрежение при вдохе приводили к изменениям значений $P_{кам}$ и $P_{рот}$. Результаты $P_{кам}$ и $P_{рот}$ при перекрытии потока иллюстрировала кривая давления перекрытия (рисунок 20). Всего выполнялось от 3 до 5 перекрытий потока, а затем вычислялось среднее значение ВГО (ВГО_{ср}). Показатели считались воспроизводимыми, если отношение разности между максимальным и минимальным значениями ВГО к ВГО_{ср} не превышало 5%.

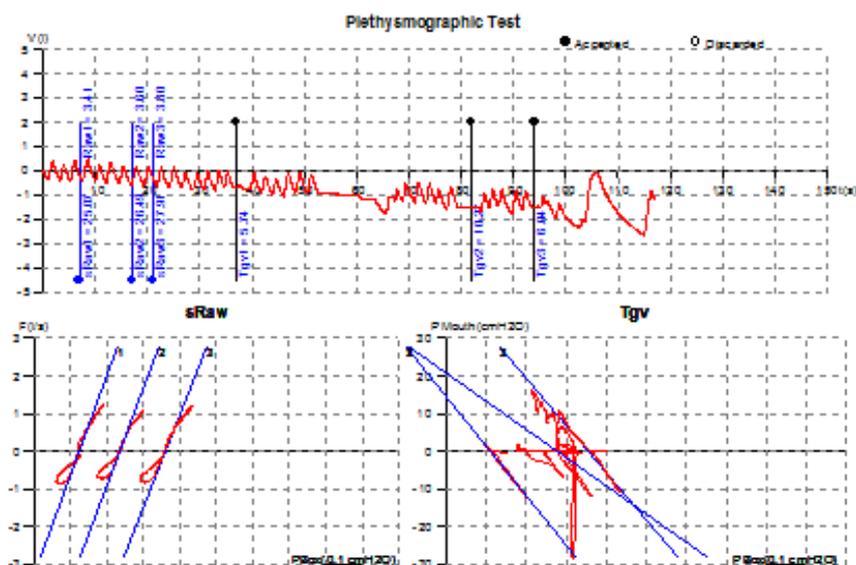


Рисунок 20 - Бодиплетизмограмма пациента с обструктивными нарушениями дыхания

sRaw – показатель бронхиального сопротивления, Tgv – внутригрудной объем

2.4.4. Капнография

Капнографическое исследование осуществлялось с помощью капнографа КП-01 фирмы «ЕЛАМЕД» (Россия) (рисунок 21).

Регистрация капнограммы предшествовала записи параметров объемной капнографии и проводилась однократно при спокойном дыхании пациента. Определялось парциальное напряжение CO_2 в альвеолярном воздухе (P_{ETCO_2}). Осуществлялся качественный анализ архитектуры капнографической кривой. Количественная оценка изменений капнограммы включала изучение индекса Ван Мертена (R_{CO_2}) и индекса CO_2 . Индекс CO_2 , характеризующий сумму нарушений формы капнографической кривой, определялся по формуле: Индекс $\text{CO}_2 = \text{tg}\alpha / \text{tg}\beta$, где α – угол наклона кривой выдоха смешанного воздуха, а β – угол наклона альвеолярного плато. При легочных заболеваниях с синдромом бронхиальной обструкции этот индекс уменьшается. Расчет индекса Ван Мертена (R_{CO_2}) включает в себя измерение радиуса экспоненциальной части капнограммы (R_e). R_{CO_2} в норме не превышает 0,4 сек и увеличивается при бронхообструкции. Величина R_{CO_2}

пропорциональна неравномерности распределения воздуха в легких, нарушениям V/Q.



Рисунок 21 - Капнограф КП-01-«ЕЛАМЕД» (Россия)

2.4.5. Опросники и шкалы

Выраженность симптомов определяли с помощью опросника по контролю астмы (ACQ-5 - Asthma Control Questionnaire) (приложение 1). В историческом развитии ACQ первоначально состоял из 7 вопросов, однако в последствие вопросы об использовании короткодействующих β_2 -агонистов и о функциональных данных исключили, оставив вопросы о 5 наиболее часто встречающихся симптомах БА. Каждому пункту опросника пациент присваивает значение от 0 до 6. После тестирования все баллы суммируются и делятся на 5 (количество вопросов). Результат менее 0,75 свидетельствует о хорошем контроле БА, 0,75-1,5 – о частичном контроле, более 1,5 – об отсутствии контроля. Данный опросник валидизирован в нескольких исследованиях и широко распространён в клинической практике [4]. Одним из преимуществ ACQ-5 является малый объем (всего пять вопросов) и длительность периода, за который оцениваются симптомы БА (1 неделя). В клинической практике ACQ-5 используется для оценки контроля симптомов БА, а также для выявления изменения контроля БА в динамическом наблюдении и прогнозирования риска обострения заболевания [35, 87]. В

настоящее исследование с помощью опросника ACQ-5 отбирались пациенты с контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА.

Для оценки выраженности одышки у пациентов с БА применяли модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета (mMRC - Modified British Medical Research Council - mMRC questionnaire) (приложение 2), который используется для выявления влияния одышки на физическую активность пациентов [66]. Опросник mMRC предлагает 5 вариантов ответа, результат оценивается в баллах от 0 (пациент испытывает одышку только при энергичной физической нагрузке) до 4 (пациент слишком задыхается, чтобы выходить из дома, либо задыхается при одевании и раздевании). Кроме того, в исследовании измерение степени тяжести одышки проводилось с помощью шкалы Борга. Традиционно эта шкала используется для определения интенсивности одышки непосредственно на фоне физической нагрузки. Шкала Борга [66] имеет 10-балльную градацию со словесным описанием тяжести одышки (для большинства пунктов) (приложение 3).

С целью определения выраженности кашля (дневного и ночного) использовали опросник с балльными шкалами [38]: 0 – отсутствие симптомов; 5 – максимальная их выраженность (приложение 4).

2.5. Методы статистического анализа

Результаты исследований заносились в электронные таблицы «Microsoft Excel 2013». Статистический анализ производился на персональном компьютере с помощью программ MS Excel 2013 и «Statistica V.13» (США).

При проведении анализа вида распределения признаков считался нормальным, если удовлетворял критерию Шапиро-Уилкса (уровень статистической значимости $p > 0,05$). Признаки с нормальным распределением описывались как среднее значение и стандартное квадратическое отклонение: $(M \pm SD)$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратическое отклонение, а результаты с распределением, отличающимся от нормального,

в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха Me (25%;75%). Определение равенства дисперсий распределения признака осуществлялось с помощью критерия Левена (при $p > 0,05$ дисперсии распределения признака в группе считались равными). Для оценки различий показателей между группами из параметрических методов использовались t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок (при условии равенства дисперсий распределения признака двух сравниваемых групп) и модифицированный t-критерий Стьюдента (в случаях, когда дисперсии распределения были неравными). Из методов непараметрической статистики применялся парный критерий Вилкоксона для зависимых групп и U-критерий Манна-Уитни для независимых групп. При сравнении трех и более независимых групп для уменьшения вероятности возникновения проблем множественного сравнения использовался однофакторный дисперсионный анализ: параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA) при условии нормального распределения и равенства дисперсии анализируемого признака и метод Краскел-Уоллиса для выборок с ненормальным распределением и/или в случае нахождения неодинаковых дисперсий признака в группах. Далее при получении статистически значимых различий ($p < 0,05$) проводились апостериорные сравнения групп с поправкой Бонферрони и применением t-критерий Стьюдента для выборок с нормальным распределением и парное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни в группах, где распределение отличалось от нормального.

Нормальные показатели объемной капнографии определялись в группе контроля процентильным методом при условии нормального распределения признака. При этом границами нормы считался интервал измерений, включающий 2 квадратических отклонения выше и ниже среднего значения, то есть 95% всех измерений.

Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью критерия ранговой корреляции

Спирмена (r) с визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. При $|r| \leq 0,25$ корреляция считалась слабой, при $0,25 < |r| < 0,75$ – умеренной, а в случае $|r| \geq 0,75$ – сильной [44].

Для вычисления значений диагностической чувствительности и диагностической специфичности теста, прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) использовалось построение четырехпольной таблицы (таблица 4) [44]:

Таблица 4

Четырехпольная таблица оценки диагностического значения теста

		«Золотой стандарт» (истина)	
		Болен	Здоров
Новый исследуемый метод	Болен (положительный результат теста)	Совпадение результатов о наличии болезни (истинно положительный результат) a	Гипердиагностика (ложноположительный результат, ошибка первого рода, α -ошибка) b
	Здоров (отрицательный результат теста)	Гиподиагностика (ложноотрицательный результат, ошибка второго рода, β -ошибка) c	Совпадение результатов об отсутствии заболевания (истинно отрицательный результат) d

Чувствительность (Se - sensitivity) - доля позитивных результатов теста в группе пациентов с БА - вычислялась по формуле: $Se = a/(a+c)$ и выражалась в %. Специфичность (Sp - specificity) - доля негативных результатов теста в группе контроля - определялась по формуле $Sp = d/(d+b)$ и так же выражалась в %. ПЦПР (вероятность наличия нарушений легочной функции при положительном результате теста) и ПЦОР (вероятность отсутствия нарушений легочной функции при отрицательном результате теста) оценивались с учетом распространенности заболевания в исследуемой популяции (P), где P вычислялось по формуле:

$$P = (a+c)/(a+b+c+d).$$

При этом ПЦПР и ПЦОР определялись по формулам:

$$\text{ПЦПР} = (Se * P) / ((Se * P) + (1 - Sp)(1 - P))$$

$$\text{ПЦОР} = (Sp * (1 - P)) / ((1 - Se) * P + Sp * (1 - P))$$

Моделирование взаимосвязей данных объемной капнографии осуществлялось с помощью искусственных нейронных сетей. Для оценки качества моделей и характеристики чувствительности и специфичности показателей метода производился ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с построением ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic Curve). Таким образом, определялась зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров.

Количественная оценка осуществлялась путем определения площади между ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (AUC - Area Under ROC-Curve). При AUC=0,9–1,0 качество диагностического теста считалось отличным, при AUC=0,8–0,9 - высоким, AUC=0,7–0,8 – хорошим, AUC=0,6–0,7 – средним, а при AUC=0,5–0,6 – неудовлетворительным

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Показатели объемной капнографии

у пациентов с бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы

Результаты данных объемной капнографии, полученные у пациентов с БА и в группе контроля, приведены в таблице 5.

Таблица 5

**Показатели объемной капнографии у пациентов с БА
и в контрольной группе (M±SD, Me (25%;75%))**

Показатель	Группа БА (n=88)	Группа контроля (n=83)	p
VD-threshold, мл	76 (63;92)	81 (64;97)	>0,05
VD-Bohr, мл	278 (224,5;370,5)	252 (174;417)	>0,05
VD-Fowler, мл	127 (108;155)*	152 (120;189)	<0,001
dMM/dV2, г/моль*л	2,79 (2,14;3,45)	2,55(1,92;3,29)	>0,05
dMM/dV3, г/моль*л	0,25 (0,18;0,36)*	0,20±0,01	0,001
Alpha s2s3, °	126 (118;135)	124(119;128)	>0,05
Vm25-50/VTin-s	31,64 (12,3;75,69)*	18,43±1,41	<0,001
dMMmax, г/моль	0,42±0,01*	0,38±0,01	0,004

VD-threshold – объем мертвого пространства по методу пороговой величины, VD-Bohr – объем мертвого пространства по Bohr, VD-Fowler - объем мертвого пространства по Fowler, dMM/dV2- угол наклона фазы II, dMM/dV3 – угол наклона фазы III, Alpha s2s3- угол альфа между фазами II и III, Vm25-50/VTin-s – индекс эмфиземы, dMMmax – максимальная молярная масса всего CO₂, выделенного к концу выдоха, соотнесенная к дыхательному объему.

*p<0,05 в сравнении с результатами контрольной группы

При анализе результатов объемной капнографии у практически здоровых лиц нормальные значения были рассчитаны для следующих показателей: dMM/dV3 (<0,31 г/моль*л), Vm25-50/VTin-s (<43), dMMmax (<0,51 г/моль).

Известно, что бронхообструкция приводит к уменьшению объема мертвого пространства. Существующие методы его измерения имеют разную чувствительность в отношении изменений объема дыхательных путей малого диаметра, которые в основном и вовлекаются в патологический процесс при БА. С целью определения наиболее диагностически значимого способа измерения мертвого пространства при БА была произведена его оценка несколькими наиболее употребляемыми методиками. Установлено, что объем анатомического мертвого пространства, рассчитанного по Fowler (VD-Fowler, мл), в группе БА был ниже по сравнению с группой контроля. В то время как объем мертвого пространства, измеренный методом пороговой величины (VD-threshold, мл) и по Bohr (VD-Bohr, мл), различий между исследуемыми группами не продемонстрировал, что может указывать на меньшую их зависимость от изменения объема дыхательных путей легочной периферии.

При анализе формы капнографической кривой у пациентов с БА выявлены изменения МДП и нарушение вентиляции легочной периферии, что проявлялось увеличением угла наклона фазы III (dMM/dV_3 , г/моль*л) по сравнению с группой контроля (рисунок 22).

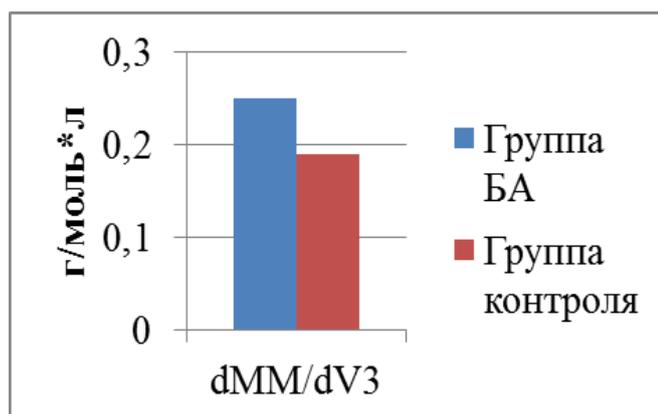


Рисунок 22 - Угол наклона фазы III (dMM/dV_3) у пациентов с БА в сравнении с контрольной группой

Статистически значимое различие между группами продемонстрировал индекс эмфиземы (V_{m25-50}/V_{Tin-s}). Как показатель, выявляющий наличие и

степень выраженности легочной гиперинфляции, он демонстрировал более высокие значения у пациентов с БА по сравнению с представителями контрольной группы (рисунок 23).

В связи с уменьшением дыхательного объема и снижением скоростных показателей выдоха, максимальная молярная масса всего CO_2 , выделенного к концу выдоха, соотнесенная к дыхательному объему ($d\text{MM}_{\text{max}}$, г/моль), показала статистически значимое увеличение в группе БА по сравнению со здоровыми лицами.

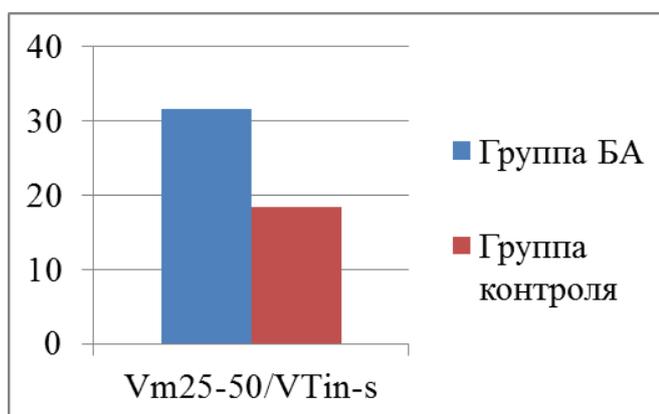


Рисунок 23 - Индекс эмфиземы ($V_{m25-50}/V_{T_{in-s}}$) у пациентов с БА в сравнении с контрольной группой

Оценивались изменения между показателями объемной капнографии у пациентов с БА до и после приема бронхолитика короткого действия (таблица 6). Так как увеличение диаметра дыхательных путей приводит к росту объема мертвого пространства, отмечалось статистически значимое уменьшение $d\text{MM}/dV_2$ и увеличение $VD\text{-threshold}$ и $VD\text{-Fowler}$. Кроме того, после ингаляции сальбутамола регистрировалось улучшение функции МДП и, следовательно, качества вентиляции легочной паренхимы, что подтверждалось статистически значимым снижением $d\text{MM}/dV_3$ и максимальной молярной массы CO_2 конца выдоха, соотнесенной к дыхательному объему, которая приближалась к среднему значению данного параметра у здоровых добровольцев.

Таблица 6

**Пре- и постбронходилатационные показатели объемной капнографии
и разница между ними у пациентов с БА (M±SD, Me (25%;75%))**

Показатель	До ингаляции сальбутамола (n=88)	После ингаляции сальбутамола (n=88)	Разница между показателями до и после сальбутамола
VD-threshold, мл	76 (63;92)* ^{<0,001}	87 (67;96)	4,97±1,14
VD-Bohr, мл	278 (224,5;370,5)	282 (232;384)	11,67±9,37
VD-Fowler, мл	127 (108;155)* ^{0,01}	131 (112;158)	7,5 (-7;17)
dMM/dV2, г/моль*л	2,79 (2,14;3,45)* ^{<0,001}	2,38 (1,73;2,85)	-0,41±0,09
dMM/dV3, г/моль*л	0,25 (0,18;0,36)* ^{0,007}	0,24±0,01	-0,03 (-0,08;0,04)
Alpha s2s3, °	126 (118;135)	128,39±0,93	1(-3;6)
Vm25-50/VTin-s	31,64 (12,3;75,69)	27,22 (11,02;59,55)	-1,34 (-23,16;18,48)
dMMmax, г/моль	0,42±0,01* ^{<0,001}	0,37±0,01	-0,04 (-0,07;-0,04)

*p<0,05 в сравнении с результатами группы БА до ингаляции сальбутамола

При сравнении данных объемной капнографии пациентов со среднетяжелым течением БА (n=31), находящихся вне обострения, с контрольной группой обнаружено снижение объема мертвого пространства, измеренного методом Fowler (таблица 7). Легочная гиперинфляция, характеризующаяся величиной индекса эмфиземы, в группе БА средней тяжести статистически значимо отличалась от результатов обследуемых с БА тяжелого течения (n=21), приближаясь к значениям группы контроля.

Таблица 7

Показатели объемной капнографии у пациентов в ремиссии со среднетяжелым и тяжелым течением БА и в контрольной группе (M±SD, Me (25%;75%))

Показатель	Группа БА		Группа контроля (n=83)
	Средней степени тяжести (n=31)	Тяжелое течение (n=21)	
VD-threshold, мл	79,04±4,74	80,62±5,74	81 (64;97)
VD-Bohr, мл	346,26±27,65	262 (237;299)	252 (174;417)
VD-Fowler, мл	134,35±6,79 ^{▲0,003}	128,57±6,7	152 (120;189)
dMM/dV2, г/моль*л	2,59±0,19	2,76±0,21	2,55 (1,92;3,29)
dMM/dV3, г/моль*л	0,22 (0,13;0,26)	0,31±0,03 ^{■<0,001}	0,20±0,01
Alpha s2s3, °	127,13±1,89	129,57±2,52	124 (119;128)
Vm25-50/VTin-s	17,78 (6,34;46,55) ^{●0,003}	45,59 (26,95;150,32) ^{■<0,001}	18,43±1,41
dMMmax, г/моль	0,42±0,02	0,41±0,02	0,38±0,01

▲ - обозначение статистически значимых различий показателя 1 и 3 групп

● - обозначение статистически значимых различий показателей 1 и 2 групп

■ - обозначение статистически значимых различий показателя 2 и 3 групп

Отсутствие различий между значениями индекса эмфиземы у обследуемых с БА средней степени тяжести и представителей контрольной группы может указывать на меньшую гиперинфляцию у данной категории пациентов за счет менее выраженных процессов воспаления и более редких обострений заболевания. В случае тяжелой БА, при которой патологические

процессы, происходящие в дыхательных путях более выражены, данные изменения становятся значимыми и регистрируются с помощью объемной капнографии, в том числе и во внеприступном периоде. Предсказуемо наблюдалось повышение V_{m25-50}/V_{Tin-s} и dMM/dV_3 у пациентов с тяжелой БА относительно аналогичного показателя у здоровых лиц.

В ходе анализа показателей объемной капнографии в подгруппах БА средней степени тяжести и тяжелого течения было определено, что уровень контроля не влияет на изменения легочной периферии, которые в большей степени зависят от стажа заболевания, адекватности назначенной терапии и приверженности пациента к ней. В связи с этим последующее сравнение показателей объемной капнографии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА проводилось без выделения подгрупп по уровню контроля.

Сравнение результатов объемной капнографии у пациентов с БА различной степени тяжести в ремиссии и обострении представлено в таблице 8. Было получено уменьшение объема мертвого пространства, определенного по методу Fowler, у пациентов со среднетяжелой БА в ремиссии по сравнению со здоровыми добровольцами. При сопоставлении с результатами контрольной группы выявлялись более выраженные изменения МДП и, следовательно, неоднородность V/Q легочной ткани в подгруппе БА тяжелого течения, что подтверждалось статистически значимым увеличением dMM/dV_3 объемной капнографии. При этом в зависимости от тяжести заболевания прослеживалась тенденция к росту данного показателя. Легочная гиперинфляция была выше у пациентов с тяжелой БА при сопоставлении с результатами подгруппы среднетяжелой БА, как в ремиссии заболевания, так и во время обострения, что отражал индекс эмфиземы. Также данный показатель демонстрировал увеличение у обследуемых с БА тяжелого течения по сравнению с контрольной группой. Однако V_{m25-50}/V_{Tin-s} у представителей БА средней степени тяжести мало отличался от результатов группы сравнения.

Таблица 8

**Показатели объемной капнографии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА
в ремиссии и обострении (M±SD, Me (25%;75%))**

Показатель	Среднетяжелое течение БА		Тяжелое течение БА		Группа контроля (n=83)
	Ремиссия (n=31)	Обострение (n=14)	Ремиссия (n=21)	Обострение (n=22)	
VD-threshold, мл	79,04±4,74	82,93±3,79	80,62±5,74	77,27±3,32	81 (64;97)
VD-Bohr, мл	346,26±27,65	300 (218;373)	262 (237;299)	251 (212;334)	252 (174;417)
VD-Fowler, мл	134,35±6,79 ^{▲0,003}	120 (113;163)	128,57±6,7	131,59±5,21	152 (120;189)
dMM/dV2, г/моль*л	2,59±0,19	2,76±0,16	2,76±0,21	2,99±0,17	2,55 (1,92;3,29)
dMM/dV3, г/моль*л	0,22 (0,13;0,26)	0,24±0,02	0,31±0,03 ^{■<0,001}	0,32±0,03 ^{▼0,001}	0,20±0,01
Alpha s2s3, °	127,13±1,89	125,43±1,72	129,57±2,52	128,41±1,15	124 (119;128)
Vm25-50/VTin-s	17,78 (6,34;46,55) ^{* 0,003}	17,42 (7,32;27,6) ^{● <0,001}	45,59 (26,95;150,32) ^{*■<0,001}	65,43 (35,83;191,76) ^{●▼<0,001}	18,43±1,41
dMMmax, г/моль	0,42±0,02	0,38±0,02	0,41±0,02	0,44±0,02	0,38±0,01

● – статистически значимое различие показателей 2 и 4 групп

▲ - статистически значимое различие показателей 1 и 5 групп

■ - статистически значимое различие показателей 3 и 5 групп

▼ - статистически значимое различие показателей 4 и 5 групп

* - статистически значимое различие показателей 1 и 3 групп

Различий между результатами объемной капнографии контрольной группы и подгруппы пациентов с БА среднетяжелого течения в стадии обострения не получено. Однако, прослеживалась тенденция к уменьшению объема мертвого пространства по Fowler и усилению дисфункции МДП. Вероятно, статистически значимый порог в данном случае не был преодолен в связи с меньшей выраженностью структурных изменений МДП у данной категории обследуемых, чем при тяжелом течении БА.

Сравнение показателей объемной капнографии у пациентов с БА в период обострения (n=36) до и после лечения в стационаре позволило обнаружить статистически значимые различия у 18 пациентов (6 имели среднетяжелое течение заболевания, 12 - тяжелое). При этом степень выраженности легочной гиперинфляции снижалась, так как индекс эмфиземы демонстрировал значение 75,49 (35,83;191,76) до госпитализации и 31,32 (19,61;52,39) – после нее ($p<0,001$). В то же время менялось качество вентиляции периферии легких: угол наклона фазы III был выше до лечения ($0,37\pm 0,05$) и уменьшался после проведенной терапии ($0,29\pm 0,04$, $p=0,02$).

3.2. Данные спирографии, бодиплетизмографии и капнографии у пациентов с бронхиальной астмой и в контрольной группе

Спирография

При оценке данных спирографии у пациентов с БА выявлено снижение показателей ФВД: объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$, % от должного, мл), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, % от должного, мл), модифицированного индекса Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %) по сравнению с группой контроля (таблица 9). Кроме того, пациенты с различными степенями тяжести заболевания демонстрировали различия по $ОФВ_1$ (% от должного) между собой и в сравнении с контрольной группой: 47 (39;57) при тяжелом течении, 66,5 (63,5;73) при средней степени тяжести заболевания и $98,98\pm 1,26$ в контрольной группе ($p<0,001$). Прогнозируемо

статистически значимая разница наблюдалась и в отношении абсолютных величин $ОФВ_1$ (мл) – $1180,23 \pm 415,8$ при БА тяжелого течения, 1665 ($1495; 2000$) для среднетяжелого течения заболевания и $2697,60 \pm 75,92$ в контрольной группе ($p < 0,001$).

Таблица 9

**Показатели спирографии у пациентов с БА и в группе контроля
($M \pm SD$, Me (25%;75%))**

Показатель	Группа БА (n=88)	Группа контроля (n=83)	p
ОФВ ₁ , % от должн.	$59,5 \pm 1,72^*$	$98,98 \pm 1,26$	$< 0,001$
ОФВ ₁ , мл	1520 ($1105; 1785$)*	$2697,60 \pm 75,92$	$< 0,001$
ФЖЕЛ, % от должн.	$74,91 \pm 2,08^*$	$102,86 \pm 1,29$	$< 0,001$
ФЖЕЛ, мл	2195 ($1765; 2770$)*	3320 ($2610; 3880$)	$< 0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$71,5$ ($65; 84,5$)*	105 ($96; 119$)	$< 0,001$

ОФВ₁ (в% от должного и мл) – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ (в% от должного и мл) – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁/ФЖЕЛ (в%) – модифицированный индекс Тиффно.

* $p < 0,05$ в сравнении с результатами контрольной группы.

В группе пациентов с БА до ингаляции сальбутамола ОФВ₁ был равен 1520 ($1105; 1785$) мл при должном значении - $2591,36 \pm 76,68$ мл ($59,50 \pm 1,72\%$ от должного). После проведения бронходилатационного теста данный показатель возрос до 1650 ($1280; 2010$) мл ($67,31 \pm 1,75\%$ от должного). Таким образом, прирост ОФВ₁ у пациентов с БА в среднем составил $7,96\%$ и $198,05$ мл.

В подгруппе пациентов с обострением БА до и после госпитализации по данным спирографии получены статистически значимые различия. ФЖЕЛ изменялась как в абсолютных величинах ($2090,74 \pm 153,63$ мл до и $2492,81 \pm 208,47$ мл после лечения), так и в относительных ($62,81 \pm 3,37\%$ от должного до и $74,26 \pm 4,56\%$ от должного после лечения) ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдалась и для ОФВ₁ – $1345,93 \pm 96,20$ и $1612,59 \pm 138,96$ мл ($p < 0,001$) и $49,59 \pm 2,83$ и $58,33 \pm 3,60\%$ от должного

($p < 0,001$), соответственно. Модифицированный индекс Тиффно не продемонстрировал различий в своих значениях: 68 (65;80) % - до и $75,22 \pm 3,05$ % - после лечения.

Бодиплетизмография

По данным бодиплетизмографии в группе БА в сравнении с результатами пациентов контрольной группы отмечено повышение показателя бронхиального сопротивления (R_{aw} , кПа с/л, % от должного), остаточного объема легких (ООЛ, % от должного), внутригрудного объема (ВГО, % от должного), общей емкости легких (ОЕЛ, % от должного) (таблица 10). Отношение остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ, %) не продемонстрировало статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Таблица 10

Показатели бодиплетизмографии у пациентов с БА и в группе контроля ($M \pm SD$, Me (25%;75%))

Показатель	Группа БА (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
ООЛ, % от должн.	166,5 (136,5;291)*	$110,5 \pm 6,22$	0,012
ООЛ/ОЕЛ, % должн.	$62,75 \pm 6,43$	$58,75 \pm 4,82$	$>0,05$
ВГО, % должн.	146,5 (120;223,5)*	$101,91 \pm 4,19$	0,005
ОЕЛ, % от должн.	121 (100;139)*	$104,5 \pm 7,61$	0,034
R_{aw} , % должн.	$200,3 \pm 46,73$ *	$83,58 \pm 8,95$	0,023
R_{aw} , кПа с/л	$2,57 \pm 0,55$ *	$0,17 \pm 0,04$	0,001

ООЛ (% от должного) – остаточный объем легких, ООЛ/ОЕЛ (%) – отношение остаточного объема легких и общей емкости легких, ВГО (% от должного) - внутригрудной объем; ОЕЛ (% от должного) - общая емкость легких; R_{aw} (% от должного) – показатель бронхиального сопротивления; R_{aw} (кПа с/л) – показатель бронхиального сопротивления.

* $p < 0,05$ в сравнении с результатами контрольной группы

Капнография

Сравнение результатов капнографии в основных группах продемонстрировало увеличение парциального напряжения CO_2 в альвеолярном воздухе и индекса Ван Мертена у пациентов с БА по отношению к практически здоровым лицам (таблица 11).

Таблица 11

Показатели капнографии у пациентов с БА и в контрольной группе (M±SD)

Показатель	Группа БА (n=38)	Группа контроля (n=30)	p
P_{ETCO_2} , мм.рт.ст.	46,0±3,30*	38,0±1,30	0,0280
R_{CO_2} , сек.	0,6±0,10*	0,38±0,03	0,0396

P_{ETCO_2} (мм.рт.ст.) – парциальное напряжение CO_2 в альвеолярном воздухе, R_{CO_2} (сек.) – индекс Ван Мертена.

* $p < 0,05$ в сравнении с результатами контрольной группы

3.3. Выраженность респираторных симптомов

у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением бронхиальной астмы и их количественные характеристики

Для БА характерны следующие респираторные симптомы: приступы удушья в ночные и утренние часы, сухой или малопродуктивный кашель с вязкой слизистой мокротой, одышка экспираторного или смешанного характера, ощущение хрипов в груди. С увеличением тяжести заболевания закономерно нарастают клинические проявления, требующие назначения нескольких лекарственных препаратов и/или увеличения их дозы. При тяжелом течении БА, как правило, наблюдаются более выражены изменения МДП, чем при средней степени тяжести. Следовательно, тяжесть клинических проявлений зависит от выраженности изменений МДП [18, 30, 55]. С целью количественной оценки симптомов БА используют опросники и клиническое шкалирование.

Основным показателем качества лечения является уровень контроля заболевания. Один из общепринятых опросников по контролю БА - ACQ-5. При анализе его результатов в подгруппе пациентов вне обострения медиана с интерперцентильным отклонением в 25% и 75% составила 2,17 (1;3,33) балла. При этом у лиц со среднетяжелой БА данный показатель был ниже (1,5 (0,75;2,83) балла), чем с тяжелым течением заболевания (3,17 (2;3,5) балла) ($p < 0,001$). Обследуемые с БА средней степени тяжести имели статистически значимую разницу в результатах опросника по контролю заболевания. Так, при неконтролируемой БА показатели были выше, чем при частичном контроле и контролируемом течении заболевания ($2,88 \pm 0,23$ и $1,08 \pm 0,1$ балла, $2,88 \pm 0,23$ и $0,47 \pm 0,1$ балла, соответственно при $p < 0,001$), а пациенты с частично контролируемой БА демонстрировали худшие результаты, чем при полном контроле заболевания ($1,08 \pm 0,1$ и $0,47 \pm 0,1$ балла, соответственно, $p = 0,001$). В подгруппе тяжелой БА при ее частичном контроле отмечались более низкие результаты опросника - 1,5 (1,5;1,5) балла, чем при отсутствии контроля заболевания – $3,89 \pm 0,15$ балла ($p = 0,043$).

У пациентов с БА обструктивные нарушения дыхания нередко вызывают кашель, который может быть основным симптомом заболевания. Патологические механизмы, лежащие в его основе, связаны со стимуляцией кашлевых рецепторов вследствие бронхоспазма.

При оценке опросника дневного кашля пациенты с ремиссией БА показали значение 2 (1;2) балла. В период обострения этот показатель был статистически выше 2 (2;3,5) балла ($p = 0,003$), а после лечения составлял 2 (2;2) балла ($p = 0,002$). Между подгруппами БА тяжелого и среднетяжелого течения в период обострения и ремиссии статистически значимых различий не получено. Однако у пациентов с БА средней степени тяжести этот показатель был выше при обострении заболевания по сравнению с результатами лиц в стадии ремиссии (2,5 (2;3) и 2 (1;2) балла соответственно, $p = 0,006$). При частично контролируемой среднетяжелой БА значения

опросника были статистически ниже по отношению к данным обследуемых с неконтролируемым течением заболевания (1 (0;2) и 2 (2;3) балла соответственно, $p=0,043$).

По результатам опросника по ночному кашлю среднее значение в ремиссии заболевания составило 1,5 (0;2) балла. При обострении БА пациенты демонстрировали худший результат - 2,5 (2;3) балла ($p<0,001$). После лечения данные опросника улучшались до 2 (1;2) балла ($p<0,001$). Результаты в период ремиссии заболевания в обеих подгруппах были значимо меньше, чем в период обострения (1 (0;2) и $2,64\pm 0,23$ балла, $p=0,005$ при среднетяжелой БА, 2 (1;2) и 2 (2;3) балла, $p=0,049$ при тяжелой БА). Различий между подгруппами БА разной степени тяжести в период ремиссии и обострения найдено не было. При сравнении данных пациентов по уровню контроля заболевания были получены различия между лицами с частичным контролем и неконтролируемым течением (0 (0;1) и 2 (1;2) балла, соответственно, $p=0,028$) и между результатами обследуемых с контролируемой и неконтролируемой среднетяжелой БА (0 (0;1) и 2 (1;2) балла, соответственно, $p=0,028$).

Одышка - одно из клинических проявлений БА, возникающее вследствие бронхиальной обструкции и дисфункции МДП. Бронхообструкция и нарушение функции МДП приводят к снижению дыхательного объема и гиповентиляции. Эти механизмы способствуют увеличению объема альвеолярного мертвого пространства, изменению газового транспорта, гиперкапнии и гипоксии, что, в свою очередь, вызывает возбуждение дыхательного центра и появление одышки. Этот симптом описывается, как ощущение нехватки воздуха и дыхательного дискомфорта, чувство сдавленной грудной клетки, укороченное дыхание. Наличие одышки у пациентов с БА существенно снижает их качество жизни. При объективном осмотре могут наблюдаться признаки дыхательной недостаточности:

вынужденное положение тела, акроцианоз, увеличение ЧДД, уменьшение парциального напряжения O_2 при проведении пульсоксиметрии.

Выраженность одышки и ее влияние на физическую активность у пациентов с БА оценивалась с помощью опросника mMRC, значение по которому в данной группе составило 3 (2;4) балла. В период ремиссии этот показатель был прогнозируемо ниже, чем при обострении (2 (2;2,5) и 4 (3;5) балла, соответственно, $p < 0,001$). После лечения mMRC уменьшался до 3 (2;3) баллов ($p < 0,001$). У лиц со среднетяжелой БА результаты теста в период ремиссии были ниже по сравнению с подгруппой тяжелой БА (2 (2;3) и 3 (2;4) балла, соответственно, $p = 0,002$). В обострении заболевания результаты опросника mMRC ухудшались и при БА средней степени тяжести были 3 (3;4) балла (по сравнению с 2 (2;3) баллами в период ремиссии, $p = 0,006$), а при тяжелой БА - 4,5 (4;5) балла (по сравнению с 3 (2;4) баллами в период ремиссии, $p = 0,005$).

Средний балл аналоговой шкалы Борга в группе БА в период ремиссии был равен $4,5 \pm 0,3$ балла. Пациенты в период обострения заболевания демонстрировали более высокое значение в 7 (5;9) балла ($p < 0,001$), которое уменьшалось после лечения в стационаре до $5,0 \pm 0,39$ балла ($p < 0,001$). При этом в стадии ремиссии у пациентов с БА тяжелого течения оно было выше и составляло $5,67 \pm 0,42$ балла, а у лиц с БА средней степени тяжести - $3,7 \pm 0,32$ балла ($p < 0,001$). В период обострения заболевания данный показатель в подгруппе среднетяжелой БА увеличивался до $6,21 \pm 0,21$ балла ($p < 0,001$).

Пациенты с обострением БА после проведенного лечения в стационаре по опросникам и аналоговым шкалам демонстрировали значимые улучшения. Средний балл ACQ-5 при выписке из стационара составил $2,95 \pm 0,19$. Уменьшилось значение среднего балла по опроснику mMRC с 4 (3;5) до 3 (2;3) ($p < 0,001$), и шкале Борга с 7 (5;9) до $5 \pm 0,39$ ($p < 0,001$). Также было отмечено статистически значимое уменьшение дневного (до лечения –

2 (2;3,5) балла, после – 2 (2;2) балла ($p=0,002$) и ночного кашля (до лечения - 2,5 (2;3), после 2 (1;2) ($p<0,001$)).

3.4. Взаимосвязь показателей объемной капнографии с результатами спирографии, бодиплетизмографии, капнографии, клинической симптоматикой бронхиальной астмы

В ходе корреляционного анализа параметров объемной капнографии и данных спирографии в контрольной группе (таблица 12) установлено наличие взаимоотношений между объемом мертвого пространства (VD-threshold, VD-Bohr, VD-Fowler), углом наклона фазы II (dMM/dV_2), а также углом между фазами II и III ($\text{Alpha } s_2s_3$) с ОФВ_1 (мл) и ФЖЕЛ (мл). Обнаружена положительная корреляция объема мертвого пространства (VD-threshold, VD-Bohr, VD-Fowler), $\text{Alpha } s_2s_3$ с ОФВ_1 (% от должного). VD-threshold, VD-Fowler, dMM/dV_2 и $\text{Alpha } s_2s_3$ также положительно коррелировали с модифицированным индексом Тиффно (%), а VD-Fowler - с ФЖЕЛ (% от должного). Данные результаты подтверждают существование связи скоростных показателей спирографии с параметрами объемной капнографии, характеризующих объем мертвого пространства и, следовательно, косвенно оценивающих диаметр дыхательных путей.

При изучении взаимосвязей между данными объемной капнографии и результатами спирографии у пациентов с БА (таблица 12) объем мертвого пространства, измеренный по методу пороговой величины (VD-threshold) и Fowler, показали положительную корреляцию с ФЖЕЛ (мл), а по методу Bohr - с ОФВ_1 (мл). Кроме того, угол наклона фазы II, косвенно отражающий объем мертвого пространства, отрицательно коррелировал с ФЖЕЛ (мл), а угол между фазами II и III – с ОФВ_1 (мл, % от должного). Отсутствие корреляции VD-threshold и VD-Fowler объемной капнографии с ОФВ_1 спирографии в группе БА может быть связано с тем, что при БА вклад дистальных дыхательных путей в общую величину мертвого пространства,

рассчитанную данными методами, существенно возрастает, в то время, как $ОФВ_1$ остается в большей степени зависим от диаметра крупных и средних бронхов, как и объем мертвого пространства по Bohr. В отличие от контрольной группы в группе БА обнаружена отрицательная корреляция степени поражения МДП, определенной с помощью угла наклона фазы III ($dMM/dV3$), как с абсолютными значениями $ОФВ_1$ (мл), так и с его относительными величинами (% от должного). Данное наблюдение может свидетельствовать о наличии патогенетических механизмов, параллельно влияющих на состояние МДП, распределение V/Q-соотношения в легочной ткани и на бронхиальную проводимость при БА.

Таблица 12

Корреляционная матрица показателей объемной капнографии и спирографии у пациентов контрольной группы

Показатели	$ОФВ_1$, мл	$ОФВ_1$, % от должн.	ФЖЕЛ, мл	ФЖЕЛ, % от должн.	Мод. индекс Тиффно, %
VD-threshold, мл	$r=0,67$ $p<0,001$	$r=0,31$ $p=0,006$	$r=0,65$ $p<0,001$	-	$r=0,65$ $p<0,001$
VD-Bohr, мл	$r=0,46$ $p<0,001$	$r=0,27$ $p=0,015$	$r=0,5$ $p<0,001$	-	$r=0,22$ $p=0,04$
VD-Fowler, мл	$r=0,67$ $p<0,001$	$r=0,45$ $p<0,001$	$r=0,68$ $p<0,001$	$r=0,31$ $p=0,04$	$r=0,49$ $p<0,001$
$dMM/dV2$, г/моль*л	$r=-0,44$ $p<0,001$	$r=-0,24$ $p=0,018$	$r=-0,46$ $p<0,001$	-	$r=-0,34$ $p=0,002$
$dMM/dV3$, г/моль*л	-	-	-	-	-
Alpha s2s3, °	$r=-0,39$ $p<0,001$	$r=-0,27$ $p=0,014$	$r=-0,41$ $p<0,001$	-	$r=-0,41$ $p<0,001$
V_{m25-50}/V_{Tin-s}	-	$r=-0,27$ $p=0,014$	$r=-0,30$ $p=0,006$	-	-
dMM_{max} , г/моль	-	-	-	-	-

На рисунке 24 показаны корреляционные взаимоотношения угла наклона фазы III объемной капнографии с $ОФВ_1$ (мл) спирографии.

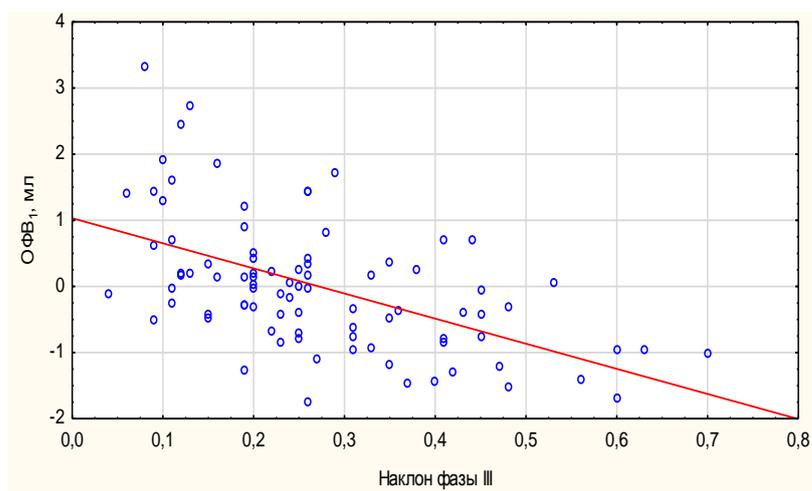


Рисунок 24 - Корреляционные взаимоотношения угла наклона фазы III объемной капнографии с ОФВ₁ (мл) спирографии ($r=-0,54$, $p<0,001$)

Так как процессы, происходящие в респираторном тракте и приводящие к изменению скоростных показателей спирометрии, одновременно способствуют развитию легочной гиперинфляции, то ее выраженность, определенная с помощью индекса эмфиземы, отрицательно коррелировала с ОФВ₁ (% от должного) (рисунок 25), ОФВ₁ (мл) и с ФЖЕЛ (% от должного).

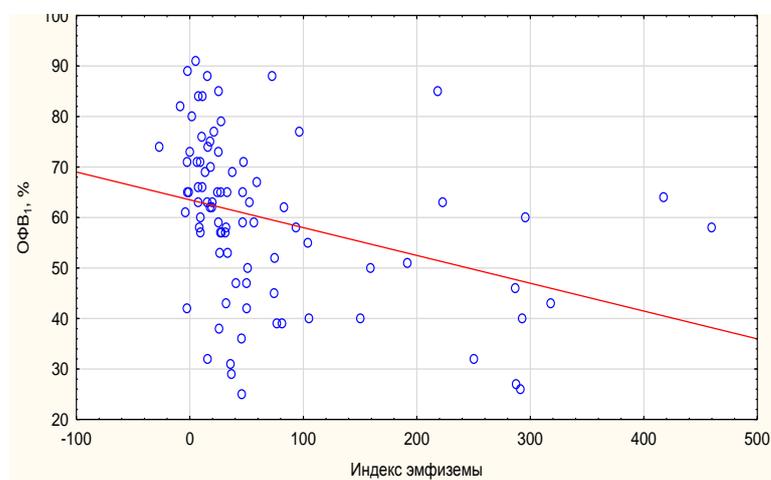


Рисунок 25 - Корреляционные взаимоотношения индекса эмфиземы объемной капнографии с ОФВ₁ (% от должного) спирографии ($r=-0,51$, $p<0,001$)

Максимальная молярная масса CO₂ к концу выдоха, соотнесенная к дыхательному объему (dMMmax) отрицательно коррелировала с

модифицированным индексом Тиффно и с ФЖЕЛ (% от должного), что может быть связано с уменьшением дыхательного объема, влияющего на вышеуказанные показатели.

После проведения теста на обратимость бронхиальной обструкции у пациентов с БА (таблица 13) объем мертвого пространства по Fowler стал положительно коррелировать с $ОФВ_1$ (мл) и ФЖЕЛ (% от должного), что связано с уменьшением вклада дистальных дыхательных путей в общий объем мертвого пространства на фоне бронходилатации. Степень дисфункции МДП, выраженная в изменении угла наклона фазы III и угла между фазами II и III, продемонстрировала отрицательную корреляцию не только с $ОФВ_1$ (мл и % от должного), но и с модифицированным индексом Тиффно. Кроме того, была установлена отрицательная зависимость между dMM/dV_3 и ФЖЕЛ (мл).

Анализ взаимосвязей между разницей показателей объемной капнографии до и после приема пациентами сальбутамола (таблица 7) с приростом $ОФВ_1$ (мл, % от должного) показал преимущественно слабую положительную корреляцию последнего с изменениями VD-threshold ($r=0,25$, $p=0,019$ и $r=0,24$, $p=0,024$, соответственно), VD-Fowler ($r=0,23$, $p=0,047$) и слабую отрицательную корреляцию с V_{m25-50}/V_{Tin-s} ($r=-0,22$, $p=0,04$ и $r=-0,25$, $p=0,009$, соответственно).

Таблица 13

**Корреляционная матрица показателей объемной капнографии и спирографии
пациентов с БА до и после приема сальбутамола**

Показатели	ОФВ ₁ , мл		ОФВ ₁ , % от должн.		ФЖЕЛ, мл		ФЖЕЛ, % от долж.		Мод. инд. Тиффно, %		
	до	После	До	после	До	После	до	после	до	после	
VD-threshold, мл	r=0,23 p=0,029	-	-	-	r=0,45 p=0,003	-	-	-	-	-	-
VD-Bohr, мл	r=0,27 p=0,012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VD-Fowler, мл	-	r=0,27 p=0,013	-	-	r=0,42 p=0,005	-	-	r=0,28 p=0,009	-	-	-
dMM/dV2, г/моль*л	-	-	-	-	r=-0,33 p=0,003	-	-	-	-	-	-
dMM/dV3, г/моль*л	r=-0,54 p<0,001	r=-0,57 p<0,001	r=-0,47 p<0,001	r=-0,32 p=0,003	-	r=-0,44 p<0,001	-	-	-	r=-0,31 p=0,004	
Alpha s2s3, °	r=-0,32 p=0,002	r=-0,37 p<0,001	r=-0,35 p<0,001	r=-0,35 p=0,001	-	-	-	-	-	r=-0,33 p=0,002	
Vm25- 50/VTin-s	r=-0,45 p<0,001	-	r=-0,51 p<0,001	-	-	-	r=-0,32 p=0,002	-	-	-	
dMMmax, г/моль	-	-	-	-	-	-	r=-0,34 p=0,025	-	r=-0,38 p=0,01	-	

У пациентов, находящихся в стадии ремиссии заболевания отмечалась отрицательная корреляция степени поражения МДП, которую характеризует угол наклона фазы III, и параметров спирографии. Данный показатель объемной капнографии демонстрировал взаимосвязь с ОФВ₁ (мл, % от должного) ($r=-0,62$, $p<0,001$ и $r=-0,48$, $p<0,001$, соответственно), а также с ФЖЕЛ (мл) ($r=-0,44$, $p=0,001$) и модифицированным индексом Тиффно ($r=-0,46$, $p<0,001$). Более сильная отрицательная корреляция dMM/dV3 с ОФВ₁ (мл) обнаружена при тяжелой БА ($r=-0,52$, $p=0,016$) в сравнении со средней степенью тяжести заболевания. Данное наблюдение демонстрирует более яркую зависимость изменений МДП и проходимости бронхов с ухудшением течения заболевания и нарастанием тяжести клинической картины. В свою очередь, выраженность легочной гиперинфляции, измеренная с помощью Vm25-50/VTin-s, в подгруппе пациентов с различным уровнем контроля БА зависела от всех определяемых спирографических показателей, демонстрируя отрицательную корреляционную взаимосвязь с ОФВ₁ (мл, % от должного) ($r=-0,51$, $p<0,001$ и $r=-0,47$, $p<0,001$, соответственно), ФЖЕЛ (мл) ($r=-0,37$, $p=0,007$) и ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,47$, $p<0,001$). Alpha s2s3 в данном случае был отрицательно связан с ОФВ₁ (мл, % от должного) ($r=-0,41$, $p=0,003$ и $r=-0,42$, $p=0,002$, соответственно) и модифицированным индексом Тиффно ($r=-0,42$, $p=0,002$).

На момент госпитализации у всех пациентов с обострением БА, а также при тяжелом течении заболевания вне обострения наблюдалась положительная корреляция мертвого пространства по Bohr (VD-Bohr) с ОФВ₁ (мл) ($r=0,61$, $p=0,003$ и $r=0,47$, $p=0,03$, соответственно) и ФЖЕЛ (мл) ($r=0,49$, $p=0,02$ и $r=0,46$, $p=0,034$, соответственно), так как перечисленные показатели в основном зависят от диаметра и проходимости крупных и средних бронхов. Кроме того, при обследовании пациентов, поступивших в стационар, была выявлена корреляция VD-threshold ($r=0,43$, $p=0,048$),

dMM/dV2 ($r=-0,54$, $p=0,01$) и dMM/dV3 ($r=-0,61$, $p=0,003$) с ОФВ₁ (мл), а также dMM/dV2 с ФЖЕЛ (мл) ($r=-0,51$, $p=0,016$).

После проведенного лечения наблюдались корреляционные взаимосвязи показателей объемной капнографии и спирографии. VD-threshold положительно коррелировал с ОФВ₁ (мл) ($r=0,53$, $p=0,005$) и с ФЖЕЛ (мл) ($r=0,60$, $p<0,001$). В свою очередь dMM/dV3 и Alpha s2s3, характеризующие состояние МДП, продемонстрировали отрицательную взаимосвязь с абсолютными ($r=-0,74$, $p<0,001$ и $r=-0,49$, $p=0,01$, соответственно) и с относительными ($r=-0,60$, $p<0,001$ и $r=-0,56$, $p=0,002$, соответственно) величинами ОФВ₁ спирографии. Данные показатели объемной капнографии отрицательно коррелировали с ФЖЕЛ: dMM/dV3 - с абсолютной величиной (мл) ($r=-0,50$, $p=0,008$), а Alpha s2s3 – с относительной (% от должного) ($r=-0,44$, $p=0,02$). dMMmax демонстрировал отрицательную корреляцию с ОФВ₁ (% от должн.) ($r=-0,45$, $p=0,019$) и с ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,52$, $p=0,006$). Обнаружена отрицательная взаимосвязь между ОФВ₁/ФЖЕЛ и dMM/dV3 ($r=-0,58$, $p=0,002$).

В подгруппе пациентов с обострением БА, у которых не было существенной динамики показателей объемной капнографии до и после лечения в стационаре, обращает на себя внимание наличие положительной зависимости между степенью поражения МДП и легочной гиперинфляцией, выраженных в изменении угла наклона фазы III и индекса эмфиземы, с длительностью заболевания ($20,6\pm 11,3$ лет), а также количеством обострений за год, предшествующий моменту обследования ($5,04\pm 0,07$ обострений в год). При этом коэффициент корреляции в отношении угла наклона фазы III был равным $0,46$ ($p=0,004$) и $0,38$ ($p=0,003$), а индекса эмфиземы - $0,43$ ($p=0,016$) и $0,44$ ($p=0,021$), соответственно.

Так как выраженность легочной гиперинфляции соответствует степени тяжести бронхообструкции, выявлена зависимость показателей объемной капнографии от параметров функции внешнего дыхания при БА,

определенных с помощью бодиплетизмографии. У пациентов с БА наблюдадалась положительная корреляционная зависимость между ООЛ и показателями, косвенно характеризующими объем мертвого пространства: $dMM/dV2$ ($r=0,44$, $p=0,01$), $\text{Alpha } s2s3$ ($r=0,32$, $p=0,038$), dMM_{max} ($r=0,60$, $p=0,041$). Степень легочной гиперинфляции, выявленная с помощью $V_{m25-50}/V_{T\text{in-s}}$, так же положительно коррелировала с ООЛ бодиплетизмографии ($r=0,58$, $p=0,048$). ООЛ/ОЕЛ отрицательно коррелировало с объемом мертвого пространства, измеренного методом пороговой величины ($r=-0,62$, $p=0,03$), и положительно – с $dMM/dV2$ ($r=0,59$, $p=0,044$) и $\text{Alpha } s2s3$ ($r=0,46$, $p=0,02$). ВГО имел положительную корреляцию с dMM_{max} ($r=0,59$, $p=0,044$) и $V_{m25-50}/V_{T\text{in-s}}$ ($r=0,49$, $p=0,004$), а показатель бронхиального сопротивления – R_{aw} (кПа с/л, % от должного) – со степенью дисфункции МДП, определенной с помощью угла наклона фазы III ($r=0,52$, $p=0,006$ и $r=0,51$, $p=0,01$, соответственно).

Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями объемной капнографии и бодиплетизмографии в контрольной группе выявил сходную взаимосвязь между результатами обследований по сравнению с группой БА. Так, ООЛ положительно коррелировал с $dMM/dV2$ ($r=0,51$, $p=0,006$), dMM_{max} ($r=0,39$, $p=0,012$) и $V_{m25-50}/V_{T\text{in-s}}$ ($r=0,49$, $p=0,03$). Аналогично данным пациентов с БА отношение ООЛ/ОЕЛ показало отрицательную корреляцию с $VD\text{-threshold}$ ($r=-0,38$, $p=0,031$), положительную - с $dMM/dV2$ ($r=0,46$, $p=0,041$) и $\text{Alpha } s2s3$ ($r=0,52$, $p=0,007$), а ВГО с dMM_{max} ($r=0,44$, $p=0,002$) и $V_{m25-50}/V_{T\text{in-s}}$ ($r=0,54$, $p=0,032$). $dMM/dV3$ продемонстрировал положительную корреляцию с R_{aw} (кПа с/л) ($r=0,58$, $p=0,008$) и R_{aw} (% от должного) ($r=0,47$, $p=0,012$).

При определении возможной корреляции между показателями объемной капнографии и величинами парциального напряжения CO_2 в альвеолярном воздухе (P_{ETCO_2}) и индекса Ван Мертена (R_{CO_2}) капнографии была получена положительная взаимосвязь $dMM/dV2$ и $dMM/dV3$ с R_{CO_2} ($r=0,48$, $p=0,002$ и

$r=0,52$, $p=0,001$, соответственно), а также - dMM_{\max} с $P_{ET}CO_2$ ($r=0,44$, $p=0,015$). Аналогичные результаты продемонстрировал анализ соответствующих параметров у пациентов контрольной группы: RCO_2 положительно коррелировал с dMM/dV_2 и dMM/dV_3 ($r=0,42$, $p=0,003$ и $r=0,49$, $p<0,001$, соответственно), $P_{ET}CO_2$ с dMM_{\max} ($r=0,39$, $p=0,02$).

Изучались анамнестические сведения пациентов с БА о количестве обострений за последние 12 месяцев, предшествующих моменту обследования. При корреляционном анализе была выявлена положительная зависимость степени поражения МДП и выраженности гиперинфляции легких, выявленных с помощью dMM/dV_3 и $V_{m25-50}/V_{T_{in-s}}$ объемной капнографии, от числа перенесенных обострений ($r=0,37$, $p<0,01$ и $r=0,31$, $p=0,004$, соответственно), что подтверждает гипотезу о нарастании изменений МДП в ответ на каждое обострение заболевания как проявление ремоделирования дыхательных путей при воспалительных процессах.

Все пациенты с БА заполняли опросники и шкалы для оценки тяжести одышки и кашля. Выраженность одышки, определенная по результатам опросника mMRC и шкалы Борга, положительно коррелировала со степенью изменения МДП и легочной гиперинфляцией, характеризующихся величиной dMM/dV_3 , α_{s2s3} и $V_{m25-50}/V_{T_{in-s}}$ (таблица 14). Опросники по дневному и ночному кашлю демонстрировали слабую положительную корреляцию с показателями объемной капнографии. У пациентов с БА, находящихся в ремиссии, определялся уровень контроля заболевания с помощью опросника ACQ-5. При оценке корреляции данных опросника с такими показателями объемной капнографии, как: dMM/dV_3 , α_{s2s3} и $V_{m25-50}/V_{T_{in-s}}$, была выявлена положительная взаимосвязь между ними.

На момент госпитализации пациенты с обострением БА демонстрировали положительную корреляционную взаимосвязь выраженности одышки, выявленной по опроснику mMRC и шкале Борга, со степенью дисфункции МДП, определенной по величине dMM/dV_3 ($r=0,54$,

$p=0,004$ и $r=0,47$, $p=0,013$, соответственно), Alpha s2s3 ($r=0,51$, $p=0,031$ и $r=0,46$, $p=0,002$, соответственно), а также с величиной объема мертвого пространства по Fowler ($r=0,34$, $p=0,002$ и $r=0,37$, $p=0,016$, соответственно) объемной капнографии. При выписке из стационара обнаруживалась положительная корреляция между dMM/dV3 ($r=0,60$, $p<0,001$), Alpha s2s3 ($r=0,39$, $p=0,04$) объемной капнографии и шкалой Борга, а также между dMM/dV3 и опросником mMRC ($r=0,40$, $p=0,04$). Таким образом, данные объемной капнографии имеют связь с субъективным восприятием пациентами одышки и отражают особенности клинической картины БА. С увеличением тяжести заболевания, нарастанием степени легочной гиперинфляции и выраженности изменений МДП происходит ухудшение респираторной функции и усугубление дыхательной недостаточности.

Таблица 14

**Корреляционная матрица показателей объемной капнографии
и результатов шкал и опросников**

Показатели	mMRC	Шкала Борга	Шкала дневного кашля	Шкала ночного кашля	ACQ*
VD-threshold, мл	-	-	-	-	-
VD-Bohr, мл	-	-	-	-	-
VD-Fowler, мл	-	-	-	-	-
dMM/dV2, г/моль*л	-	-	-	-	-
dMM/dV3, г/моль*л	r=0,38 p<0,001	r=0,45 p<0,001	-	r=0,23 p=0,03	r=0,31 p=0,003
Alpha s2s3, °	r=0,33 p=0,002	r=0,36 p=0,03	-	r=0,23 p=0,03	r=0,30 p=0,004
Vm25-50/VTin-s	r=0,40 p<0,001	r=0,39 p<0,001	r=0,25 p=0,01	r=0,21 p=0,047	r=0,31 p=0,004
dMMmax, г/моль	-	-	-	-	-

* - проводилось только у пациентов с БА в ремиссии

3.5. Диагностическое значение объемной капнографии у пациентов с бронхиальной астмой

Диагностическое значение объемной капнографии по выявлению нарушений легочной функции оценивалось для выборки всех пациентов с БА и для популяции, включающей пациентов с БА тяжелого течения. «Золотым стандартом» был принят $ОФВ_1$ спирометрии. При его значениях $\geq 80\%$ считалось, что вентиляционные нарушения у пациента отсутствуют, а при величине $< 80\%$ - регистрировалось их наличие. $dMM/dV_3 \geq 0,31$ г/моль*л, $V_{m25-50}/V_{Tin-s} \geq 43$, $dMM_{max} \geq 0,51$ г/моль расценивались как признаки нарушения легочной функции, а при результатах $< 0,31$ г/моль*л, < 43 , $< 0,51$ г/моль соответственно, отмечалось их отсутствие.

Определялись диагностическая чувствительность и специфичность теста (с последующим построением ROC-кривых и расчетом AUC), а также ПЦПР и ПЦОР для угла наклона фазы III, индекса эмфиземы и максимальной концентрации CO_2 конца выдоха (таблица 15).

Таблица 15

Диагностическое значение отдельных показателей

		Se	Sp	ПЦПР	ПЦОР	AUC
dMM/dV ₃	БА	39,74%	90,32%	77,39%	64,47%	0,66
	Тяжелая БА	50%	89%	69%	78,38%	0,74
V _{m25-50} /V _{Tin-s}	БА	39,74%	96,77%	90,95%	65,75%	0,72
	Тяжелая БА	60,46%	98,8%	96,15%	83,3%	0,86
dMM _{max}	БА	41,05%	87,7%	71,4%	65,78%	0,68
	Тяжелая БА	39,16%	84,7%	72,8%	62,68%	0,67

Как видно из таблицы, к наиболее информативным можно отнести показатели специфичности диагностического теста. При этом наибольшая диагностическое значение отмечалась у индекса эмфиземы. Последующее построение ROC-кривых выявило, что величина AUC для dMM/dV₃ (рисунок

26) и Vm25-50/VTin-s (рисунок 27 была выше в популяции, включающей пациентов с БА тяжелого течения).

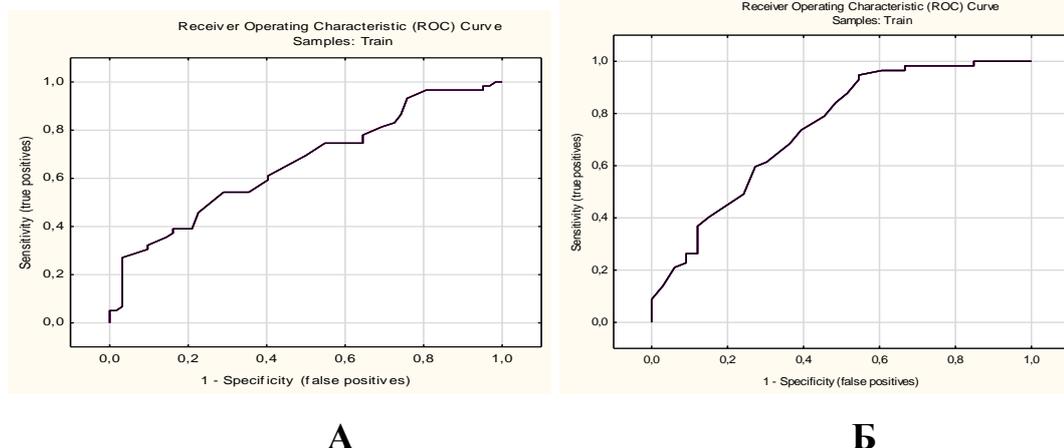


Рисунок 26 - ROC-кривые для угла наклона фазы III (А – БА, Б – тяжелая БА)

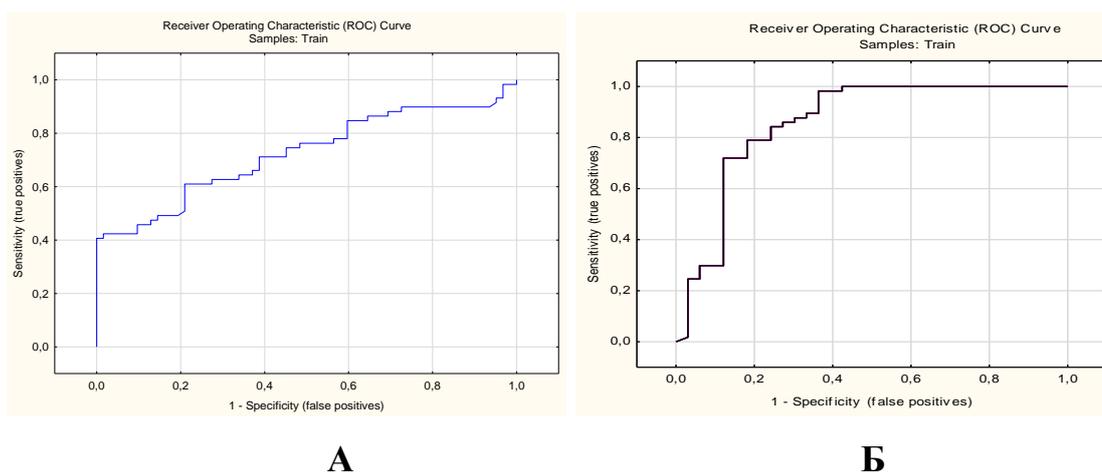


Рисунок 27 - ROC-кривые для индекса эмфиземы (А – БА, Б – тяжелая БА)

Для иллюстрации возможностей применения объемной капнографии в оценке легочной функции у конкретного пациента с БА приводим следующие примеры.

1. На консультацию участковым терапевтом была направлена пациентка В., 76 лет, пенсионер, инвалид II группы, с жалобами на частые приступы удушья - до 10 раз в сутки, в том числе в ночные часы; одышку, преимущественно экспираторного характера, в покое, усиливающуюся при

незначительной физической нагрузке; кашель с трудноотделяемой светлой мокротой; слабость.

По данным анамнеза: считает себя больной с 30-летнего возраста, когда после перенесенной пневмонии длительно сохранялись кашель и одышка. Лечилась амбулаторно с диагнозом хронического бронхита. Приблизительно с того же времени каждую весну во время цветения растений в течение 1-2-х месяцев пациентка стала отмечать выраженный насморк, затруднение носового дыхания, ухудшение обоняния. Была консультирована ЛОР-врачом, установлен диагноз: полипоз носа. Аллергологом при проведении кожно-аллергических проб выявлена положительная реакция на пыльцу растений и домашнюю пыль.

В 1994 году впервые без видимой причины неожиданно возник приступ удушья, который был купирован внутривенным введением преднизолона (60 мг) и эуфиллина (2,4%-10 мл). Далее приступы удушья стали беспокоить 1-2 раза в месяц. Пациентка отмечает, что приступы провоцировались различными внешними причинами: некоторыми запахами, косметическими средствами, духами, дезодорантами. Состояние ухудшалось весной, в периоды цветения растений и после перенесенных острых респираторных инфекций. Обратилась на прием к пульмонологу, была диагностирована БА. Находится на диспансерном учете, неоднократно лечилась стационарно, в том числе в пульмонологическом отделении. Постоянно принимает симбикорт 160/4,5 мкг (будесонид+формотерол) по 2 ингаляции 2 раза в день. Последние 2 года приступы удушья возникают не реже 1-2 раз в неделю, в том числе в ночные часы, для купирования которых пользуется бронхолитическими ингаляционными препаратами (сальбутамол, ипратропия бромид). Выраженное ухудшение состояния началось 2 дня назад, когда участились приступы удушья, усилились кашель и одышка.

Из сопутствующих заболеваний - гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, риск 4; ИБС: стенокардия напряжения III функционального класса.

Анамнез курения и контакт с вредными производственными факторами отсутствует.

При осмотре: состояние средней тяжести. Над легкими перкуторно - легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, ослабленное с удлинненным выдохом, выслушиваются сухие свистящие хрипы по всем легочным полям. ЧДД в покое – 20 в 1 мин. Перкуторно: левая граница сердца смещена влево на 1 см от среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС - 88 в 1 минуту, АД - 140/80 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени по краю реберной дуги. Периферических отеков нет.

С целью объективной оценки нарушений легочной функции регистрировалась спирограмма. Однако полученные результаты не могли расцениваться как достоверные, так как у пациентки на протяжении всех попыток возникал кашель в первую секунду форсированного выдоха, который влиял на величину $ОФВ_1$.

Проводилась объемная капнография, не требующая выполнения форсированных выдохов. Полученные показатели приведены в таблице 16.

По результатам данного исследования зарегистрировано выраженное увеличение III фазы объемной капнограммы (рисунок 28), характеризующей V/Q , и, отражающей состояние МДП, до 0,60 г/моль*л (норма - <0,31 г/моль*л). Угол наклона фазы II, демонстрирующий объем мертвого пространства, возрастал до 3,15 г/моль*л. Угол альфа повышался до 139° , что может быть связано с неравномерным опустошением альвеол при выдохе. Индекс эмфиземы, изменяющийся при легочной гиперинфляции, увеличился до 191,76 (норма - <43). После пробы с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг) dMM/dV_3 уменьшился до 0,39 г/моль*л, dMM/dV_2 – до 2,65 г/моль*л, $Alpha_{2s3}$ – до 132° , V_{m25-50}/V_{Tin-s} - до 75,90, а $VD-Fowler$ увеличился до 152 мл.

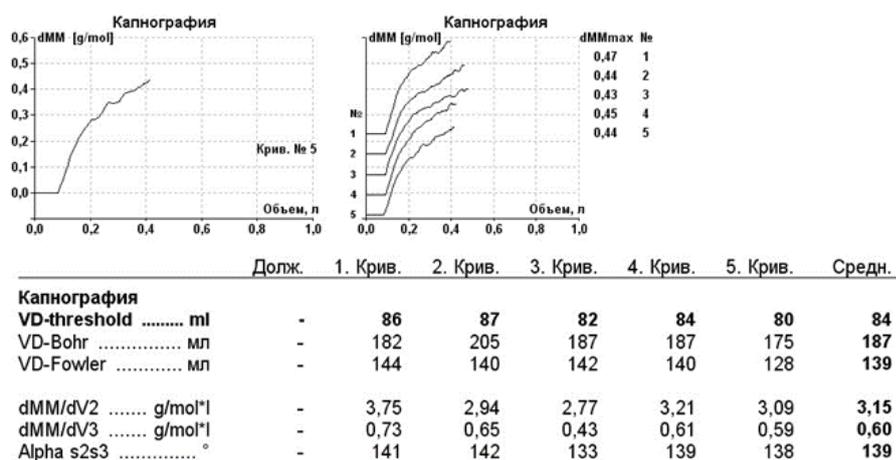
Таблица 16

Показатели объемной капнографии пациентки В.

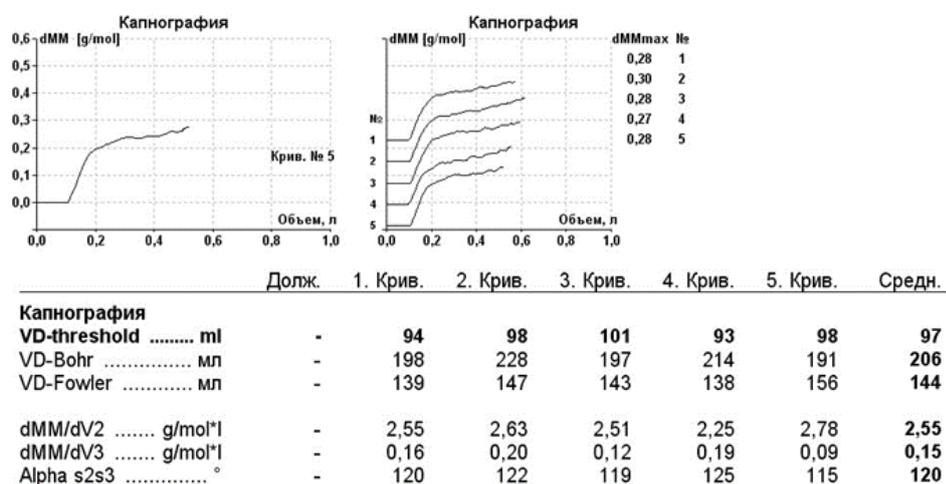
Показатель	До сальбутамола	После сальбутамола	После лечения
VD-threshold, мл	84	87	83
VD-Bohr, мл	187	186	178
VD-Fowler, мл	139	152	142
dMM/dV2, г/моль*л	3,15	2,65	2,09
dMM/dV3, г/моль*л	0,60	0,39	0,23
Alphas2s3, °	139	132	129
VT, мл	540	550	630
dMMmax, г/моль	0,45	0,39	0,27
Vm25-50/VTin-s	121,76	75,90	84,0

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и данных объемной капнографии было принято решение о госпитализации пациентки с диагнозом: «Бронхиальная астма, смешанная форма, тяжелое течение, гормонозависимая, обострение. ДН II степени».

При выписке из стационара, где пациентка получала СГКС и небулайзерную терапию, проведен повторный осмотр и регистрация параметров дыхания. На фоне лечения – состояние с положительной динамикой: кашель и одышка уменьшились, приступы удушья не беспокоили. Аускультативно в легких оставались единичные сухие хрипы на форсированном выдохе. ЧДД – 16 в 1 минуту. Спирометрия была выполнена с соблюдением критериев качества ATS/ERS (ОФВ₁ – 59% от должного, ФЖЕЛ – 68% от должного, модифицированный индекс Тиффно – 0,83). Результаты объемной капнографии отражали положительную динамику (таблица 16).



А



Б

Рисунок 28 - Объемная капнограмма пациентки В. (А) и пациента контрольной группы (Б)

VD-threshold - мертвое пространство, определенное по методу пороговой величины; VD-Bohr - мертвое пространство, определенное по методу Bohr; VD-Fowler мертвое пространство, определенное по методу Fowler; dMM/dV2 – угол наклона фазы II; dMM/dV3 – угол наклона фазы III; Alpha s2s3 - угол альфа (переход фазы II в фазу III); dMMmax – максимальная молярная масса всего CO₂, который выделился за выдох, соотношенная к дыхательному объему.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует случай тяжелой БА, при котором возникли трудности при выполнении спирометрии и интерпретации ее результатов. С помощью объемной капнографии, не

требующей форсированных выдохов, нарушения легочной функции были объективно подтверждены.

2. Пациентка И., 58 лет, пенсионер, инвалид II группы, обратилась с жалобами на ощущение нехватки воздуха, затрудненное дыхание, удлинённый выдох.

В анамнезе БА, атопическая форма, тяжелое течение, гормонозависимая, частично контролируемая. Считает себя больной с 1988 года, когда появилась аллергическая реакция на пыльцу растений в весенне-летний период, проявляющаяся риноконъюнктивитом. Была консультирована аллергологом, при постановке кожно-аллергических проб выявлялись положительные реакции на пыльцевые аллергены и библиотечную пыль. ЛОР-врачом установлен диагноз хронического аллергического ринита и полипоза носа.

С 2000 года стали беспокоить приступы удушья, купирующиеся приемом сальбутамола. За медицинской помощью не обращалась. В 2003 году возник приступ, не разрешившийся после ингаляции бронхолитика, в связи с чем бригадой «скорой медицинской помощи» была госпитализирована в пульмонологическое отделение с диагнозом БА.

Находится на диспансерном учете, неоднократно лечилась стационарно. В настоящее время постоянно принимает форадил-комби 12/400 мкг (формотерол+будесонид) по 2 ингаляции 2 раза в день. Приступы удушья возникают после контакта с аллергенами. Для их купирования использует бронхолитические ингаляционные препараты (сальбутамол, фенотерол + ипратропия бромид).

Анамнез курения и воздействия вредных производственных факторов отсутствует.

Настоящее ухудшение развилось около 2-х часов назад. Связывает с контактом с аллергеном (пыльца).

При осмотре: состояние средней тяжести. Положение – ортопное. Над легкими перкуторно – коробочный звук. При проведении исследования подвижности легочного края на глубоком вдохе нижняя граница легких опущена на 1,5 см (норма – более 4 см). Аускультативно - дыхание везикулярное, ослабленное с удлинненным выдохом, множество сухих свистящих хрипов по всем легочным полям. ЧДД в покое – 24 в 1 минуту. SpO₂ – 95%. Перкуторно границы сердца в норме. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС - 102 в 1 минуту, АД - 145/90 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени по краю реберной дуги. Периферических отеков нет.

С согласия пациентки перед приемом бронхолитика для купирования приступа была проведена объемная капнография (таблица 17). По результатам данного исследования зарегистрировано увеличение индекса эмфиземы, указывающего на наличие легочной гиперинфляции, до 130,43 (норма - <43) (рисунок 29). Наблюдалось повышение угла наклона фазы III объемной капнограммы до 0,63 г/моль*л (норма - <0,31 г/моль*л) и угла альфа до 147°.

Таблица 17

Показатели объемной капнографии пациентки И.

Показатель	До сальбутамола	После сальбутамола
VD-threshold, мл	73	69
VD-Bohr, мл	358	337
VD-Fowler, мл	86	107
dMM/dV2, г/моль*л	2,20	2,15
dMM/dV3, г/моль*л	0,63	0,23
Alphas2s3, °	147	123
VT, мл	680	880
dMMmax, г/моль	0,46	0,44
Vm25-50/VTin-s	130,43	10,62

После приема сальбутамола в дозе 400 мкг состояние пациентки заметно улучшилось - одышка не беспокоит. Подвижность нижнего легочного края на глубоком вдохе – 4,5 см. Аускультативно в легких дыхание везикулярное,

хрипов нет, ЧДД – 14 в 1 минуту. SpO₂ – 98%. ЧСС - 78 в 1 минуту, АД - 130/80 мм рт.ст. Показатели объемной капнографии были записаны повторно: Vm25-50/VTin-s уменьшился до 10,62, dMM/dV3 - до 0,23 г/моль*л, Alpha2s3 – до 123°, а VD-Fowler возрос до 107 мл.

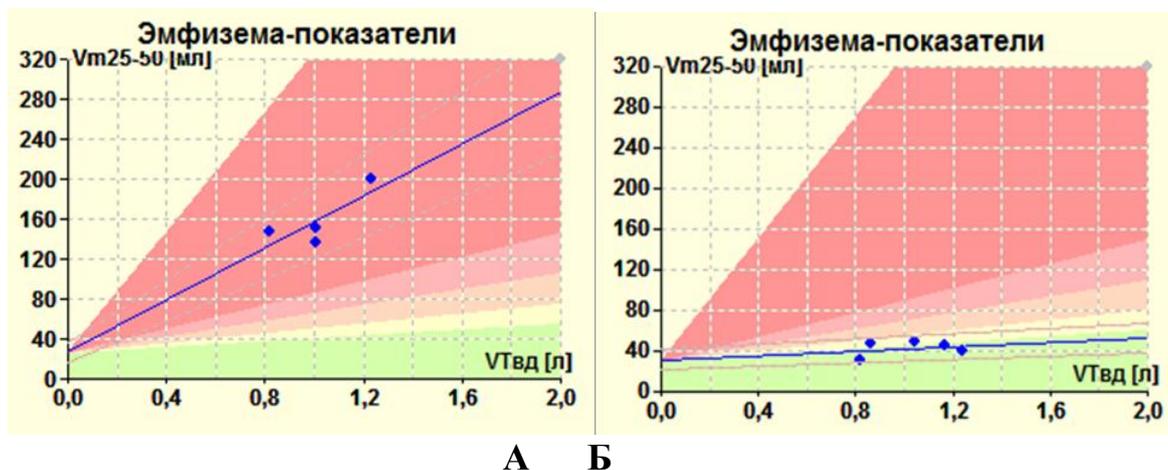


Рисунок 29 - Эмфизема-тест у пациентки И. (Vm25–50/VTins-130,43) (А) и у пациента контрольной группы (Vm25–50/VTins-10,62) (Б)

Таким образом, данное клиническое наблюдение отражает возможность объективного подтверждения наличия и степени выраженности гиперинфляции легких у пациентов с БА с помощью объемной капнографии.

Представленные данные демонстрируют возможности объемной капнографии в диагностике нарушений легочной функции при БА. Анализ показателей объемных капнограмм выявил существенные различия между результатами пациентов с БА и представителей контрольной группы. Вследствие наличия поражения МДП, легочной гиперинфляции и бронхоконстрикции эти изменения в первую очередь выражались в увеличении угла наклона фазы III, индекса эмфиземы, максимальной молярной массы CO₂, соотнесенного к дыхательному объему, и уменьшении объема мертвого пространства по Fowler. В ходе проведения бронходилатационного теста наблюдалось улучшение вышеперечисленных показателей и угла наклона фазы II, что отражает возможность объемной капнографии выявлять обратимость бронхиальной обструкции. Кроме того,

индекс эмфиземы отличался у пациентов с БА тяжелого и среднетяжелого течения, как в ремиссии, так и при обострении заболевания.

Анализ корреляции между данными объемной капнографии, спирометрии, бодиплетизмографии и результатов клинического шкалирования выявил существование большого количества взаимосвязей между показателями. В первую очередь обращает на себя внимание наличие отрицательной корреляции между углом наклона фазы III, индексом эмфиземы и $ОФВ_1$ спирометрии, а также положительной корреляции индекса эмфиземы с остаточным объемом легких и внутригрудным объемом бодиплетизмографии, что доказывает возможность объемной капнографии аналогично общеизвестным методам выявлять нарушения функции внешнего дыхания и легочную гиперинфляцию. Зависимость изменений объемной капнограммы от клинических проявлений заболевания (выраженность одышки и кашля, уровень контроля заболевания) подтверждается наличием взаимосвязей данных исследуемого метода с результатами опросников и шкал, характеризующих тяжесть симптомов при БА, что позволяет косвенно судить о характере течения заболевания и может способствовать более качественному ведению данной категории пациентов.

Объемная капнография продемонстрировала высокую специфичность в диагностике бронхообструктивного синдрома при БА, что подтверждается результатами ROC-анализа. Стоит отметить, что наиболее яркие изменения, различия при сравнении с результатами обследуемых контрольной группы, а также более значимые корреляционные взаимосвязи наблюдались при тяжелой БА, что особенно ценно, учитывая сложность интерпретации спирограмм у данной категории пациентов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во всем мире и в Российской Федерации отмечается неуклонный рост распространенности БА [56, 88]. До настоящего времени актуальной проблемой остается оценка легочной функции у пациентов с БА [63]. «Золотым стандартом» определения вентиляционных нарушений признана спирометрия [5]. Однако наличие ряда клинических ограничений к ее проведению, в том числе невозможность выполнения форсированных выдохов (особенно при тяжелом течении БА) вызывают трудности в интерпретации полученных результатов исследования [60, 67]. Кроме того, спирометрия не позволяет оценить состояние МДП и наличие гиперинфляции легких, которые занимают существенное место в патогенезе БА [94, 179].

Процессы, происходящие в МДП при БА, приводят к формированию в легочной ткани неравномерного V/Q и изменению объема мертвого пространства в результате бронхиальной обструкции. Оценка состояния МДП и наличия легочной гиперинфляции у пациентов с БА поможет клиницистам в определении фенотипа заболевания и, следовательно, в выборе эффективной терапии [18, 30, 50, 55]. Для достижения этой цели рекомендовано более широкое применение бодиплетизмографии, рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения, импульсной осциллометрии и теста вымывания азота в клинической практике [7, 42, 64, 155, 171]. Однако данные методы имеют ограниченную доступность в России, что в основном связано с рядом технических и экономических трудностей.

Учитывая ограничения применения спирометрии и других методов оценки легочной функции, поиск новых, экономически выгодных инструментов выявления и документального подтверждения вентиляционных нарушений у пациентов с БА имеет большое значение. Одним из них представляется объемная капнография, простая в применении,

не требующая выполнения форсированных выдохов и обладающая информативностью, чувствительностью и специфичностью в выявлении нарушений легочной функции. Этот метод объединяет в себе возможности бодиплетизмографии, теста вымывания азота и спирометрии. Показатели объемной капнограммы косвенно характеризуют бронхиальную обструкцию и позволяют получить представление об изменениях объема мертвого пространства, состоянии МДП, наличии и степени выраженности легочной гиперинфляции.

Целью проведения данного исследования было изучение диагностических возможностей объемной капнографии в определении функциональных нарушений дыхания у пациентов с бронхиальной астмой тяжелого и среднетяжелого течения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Провести сравнительное изучение функциональных параметров объемной капнографии, спирометрии, капнографии, бодиплетизмографии у пациентов с бронхиальной астмой и в контрольной группе. Определить выраженность симптомов в подгруппах бронхиальной астмы тяжелого и среднетяжелого течения с помощью опросников и клинического шкалирования.

2. Исследовать показатели объемной капнографии при бронхиальной астме в зависимости от степени тяжести, уровня контроля заболевания и наличия обострения в сравнении с контрольной группой и изучить их изменения после проведения бронходилатационного теста. Исследовать динамику параметров объемной капнографии у пациентов с обострением бронхиальной астмы до и после лечения в стационаре.

3. Оценить корреляционные взаимоотношения данных объемной капнографии с результатами спирометрии, бодиплетизмографии, капнографии и клинической симптоматикой.

4. Определить диагностическое значение метода объемной капнографии и его место в обследовании пациентов с бронхиальной астмой.

Для решения поставленных задач было обследовано 88 пациентов с БА. В контрольную группу вошли 83 добровольца без БА. Среди обследованных пациентов с БА присутствовали 45 (51,14%) со среднетяжелым и 43 (48,86%) – с тяжелым течением заболевания. Различный уровень контроля БА имели 52 обследованных пациента (59,09%): у 12 (23,07%) - отмечался хороший контроль, у 15 (28,85%) - частичный контроль, 25 (48,08%) - имели неконтролируемую БА. В обострении находились 36 пациентов (40,91%). В исследование включались лица старше 18 лет с ранее установленным диагнозом БА тяжелого и среднетяжелого течения при наличии информированного согласия. Критериями отбора в группу сравнения было отсутствие в анамнезе БА, возраст старше 18 лет. Исключались пациенты с любыми другими легочными заболеваниями и состояниями, которые могли влиять на результаты исследования. Группы были сопоставимы по возрастно-половому составу и антропометрическим характеристикам.

На первом этапе всем пациентам с БА и добровольцам контрольной группы проводилось предварительное общеклиническое обследование, оценивались критерии включения и исключения, осуществлялось собеседование и получение информированного согласия на участие в исследовании. Далее пациенты с БА тяжелого и среднетяжелого течения распределялись на 2 подгруппы: БА с различным уровнем контроля (52 пациента) и обострение БА (36 пациентов).

На втором этапе пациенты с различным уровнем контроля БА и в фазе обострения проходили обследование, которое включало заполнение опросников и аналоговых шкал, объемную капнографию и спирометрию (с проведением теста с бронхолитиком), а также капнографию и бодиплетизмографию. Добровольцам контрольной группы регистрировались

объемные капнограммы и спирограммы, оценивались результаты капнографии и бодиплетизмографии.

На третьем этапе проводилось стационарное лечение и наблюдение за пациентами, находившимися в обострении БА.

На четвертом этапе осуществлялось клиническое обследование, изучалась динамика показателей объемной капнографии и ФВД у пациентов с БА, завершивших лечение в стационаре.

При БА бронхиальная обструкция приводит к уменьшению объема мертвого пространства. Однако по результатам анализа данных объемной капнографии, характеризующих величину мертвого пространства, измеренного различными методами (физиологического - по Bohr и анатомического - по threshold и Fowler), разницу между показателями пациентов с БА и группы контроля продемонстрировал только объем мертвого пространства по Fowler. Это может быть связано с более высокой чувствительностью метода Fowler к изменениям, происходящим в дистальных отделах дыхательных путей по сравнению с threshold и Bohr, выявляющими нарушения преимущественно в крупных и средних бронхах. После ингаляции β_2 -агониста короткого действия объем анатомического мертвого пространства прогнозируемо увеличивается, что связано с расширением воздухоносных путей и подтверждается повышением VD -Fowler и VD -threshold объемной капнографии. Полученные результаты согласуются с данными С. С. Almeida et al. (2011) [216] и J. O. Steiss et al. (2008) [100], которые продемонстрировали увеличение объема анатомического мертвого пространства в ответ на бронходилатацию у детей и подростков с БА.

У пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА в ремиссии и добровольцев контрольной группы при сравнении объема мертвого пространства значимое различие отмечалось в отношении данных, полученных методом Fowler. Наблюдалась тенденция к уменьшению этого показателя по мере усиления

тяжести заболевания. Однако статистически значимый порог был достигнут только при сравнении результатов представителей подгруппы БА среднетяжелого течения и группы контроля, что может быть связано с несколько большим количеством пациентов в подгруппе среднетяжелой БА и использованием поправки Бонферрони, требующей уровня $p < 0,006$.

Значительную долю физиологического мертвого пространства по Bohr составляет альвеолярное мертвое пространство, которое претерпевает меньшие изменения при БА, и объясняет отсутствие статистически значимой разницы между группами по данному показателю.

В связи с особенностями анатомии бронхиального дерева и неравномерной бронхообструкцией при БА формируются участки сужения и расширения бронхов. Так как выдыхаемый воздух встречает на своем пути препятствие в виде сужения бронхов, то нарастающее давление газа расширяет нижележащий бронх. Таким образом, суммарный объем мертвого пространства изменяется мало, что и объясняет отсутствие разницы по углу наклона фазы II объемной капнограммы у пациентов с БА в сравнении с контрольной группой. В ряде работ показано повышение данного показателя у пациентов с БА [185, 216], однако в настоящем исследовании прослеживалась лишь тенденция к его увеличению в зависимости от тяжести процесса. У пациентов с БА после приема сальбутамола снижение dMM/dV_2 косвенно отражало изменение объема мертвого пространства в ответ на бронходилатацию. Полученные результаты сопоставимы с данными исследования, проведенным С. С. Almeida et al. (2011), по изучению метода объемной капнографии у детей с контролируемой персистирующей БА [216].

При БА возникает неоднородность вентиляции вследствие изменений МДП, что подтверждается увеличением dMM/dV_3 и согласуется с данными, полученными С. С. Almeida et al. (2011) [216] и J. M. Liu et al. (2008) [196]. Угол наклона фазы III характеризует состояние вентиляции и перфузии легочной периферии. У здоровых лиц с минимальной неоднородностью

вентиляции эта фаза кривой плоская. У пациентов с патологией МДП фаза III имеет наклон, пропорциональный неоднородности вентиляции [98]. У пациентов с тяжелой БА в связи с более выраженными изменениями МДП статистически значимая разница по $dMM/dV3$ наблюдалась между подгруппами, находящимися как в ремиссии, так и в обострении. P. V. Romero et al. (2007) [206] и S. Ponto et al. (2016) [161] при оценке методики в обследовании пациентов с ХОБЛ также отмечали увеличение угла наклона фазы III. M. C. Pereira et al. (2016) [213] и S. M. da Silva et al. (2016) [110], изучая возможности использования объемной капнографии при ХОБЛ, получили увеличение $dMM/dV3$ у большинства пациентов. При среднетяжелом и тяжелом течении БА $dMM/dV3$ не продемонстрировал статистически значимых различий. Тем не менее, в исследовании J. M. Liu et al. (2008) показано увеличение угла наклона фазы III у пациентов с БА в зависимости от величины $ОФВ_1$ спирометрии: при значениях $<40\%$ от должного $dMM/dV3$ был выше, чем при $40 - 80\%$ от должного [196].

У пациентов с БА после бронходилатации распределение V/Q становится более однородным в ответ на расширение дистальных дыхательных путей, что проявляется уменьшением значения $dMM/dV3$ объемной капнографии после приема сальбутамола. С. С. Almeida et al. (2011) не отмечали изменений МДП, выявленных с помощью определения $dMM/dV3$, у детей и подростков с персистирующей БА после ингаляции бронхолитика, предполагая наличие в них необратимых изменений [216]. Данное различие может быть связано с возрастной категорией выборок и отсутствием в исследовании С. С. Almeida пациентов с обострением БА.

При выраженном синдроме бронхиальной обструкции элиминация CO_2 резко нарушается. В связи с нарастающим неоднородным опустошением альвеол происходит увеличение угла альфа. Однако в сравниваемых группах угол наклона между фазами II и III не показал статистически значимых различий. Увеличение данного показателя было зарегистрировано S. Ponto et

al. (2016) при исследовании метода объемной капнографии у пациентов с ХОБЛ [161].

В группе БА из-за синдрома одышки, при котором наблюдается гиперкапния, максимальная молярная масса CO_2 к концу выдоха, соотнесенная к дыхательному объему, была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. После ингаляции бронхолитика этот показатель уменьшался в связи с увеличением объема выдоха и снижением выраженности дыхательной недостаточности.

С помощью «эмфизема-теста» у обследуемых определялось наличие легочной гиперинфляции. Пациенты с БА имели более выраженную степень гиперинфляции легких, что проявлялось в повышении V_{m25-50}/V_{Tin-s} по сравнению с группой контроля. А. Н. Kars et al. (1995) при обследовании пациентов с эмфиземой и с обострением БА получили сходные результаты, оценивая индекс эмфиземы, отражающий объем смешанного воздуха, содержащего от 25 до 75% максимальной концентрации CO_2 [118].

У пациентов со среднетяжелой БА, находящихся в ремиссии, прослеживалась тенденция к увеличению неоднородности V/Q , выявленного с помощью $dMM/dV3$, и степени выраженности гиперинфляции легких, которая оценивалась с использованием V_{m25-50}/V_{Tin-s} , в сравнении с добровольцами контрольной группы. Отсутствие статистически значимой разницы показателей в данном случае может быть связано с наличием более сильного контроля и меньшей длительностью заболевания в данной подгруппе, чем при тяжелой БА. Поэтому у пациентов со среднетяжелой БА выраженные изменения МДП и легочная гиперинфляция регистрировались реже.

У пациентов с тяжелым течением БА во внеприступный период регистрировались изменения объема мертвого пространства, поражение МДП и легочная гиперинфляция, проявляющиеся в увеличении угла наклона фазы III и индекса эмфиземы, что может свидетельствовать о наличии у них

необратимых изменений дистальных дыхательных путей на фоне длительно текущего воспаления, продолжающегося воздействия триггера и неадекватной терапии.

У пациентов с обострением БА до и после лечения в стационаре при сравнении показателей объемной капнографии статистически значимые различия обнаружены у половины из них. Отсутствие динамики на объемных капнограммах у 50% обследуемых, с одной стороны, можно объяснить ремоделированием дыхательных путей (наличие корреляции угла наклона фазы III и индекса эмфиземы у пациентов с длительным стажем заболевания и большим числом обострений за год в данной подгруппе), а с другой – относительно короткими сроками госпитализации (в среднем - 10 календарных дней). Данное наблюдение может свидетельствовать о наличии структурных необратимых изменений МДП в ответ на более выраженное воспаление при обострениях БА, которые нарастают с увеличением стажа заболевания и приводят к прогрессированию гиперинфляции и неравномерности распределения V/Q-соотношения. Эти механизмы могут лежать в основе появления у пациентов резистентности к терапии, а так же быть причиной трудноконтролируемой БА.

Изучение корреляции между показателями объемной капнографии и клинической симптоматикой, данными спирометрии, капнографии и бодиплетизмографии выявило ряд взаимосвязей, которые могут укрепить позицию изучаемого метода в функциональной диагностике нарушений дыхания при БА.

Анализ связей между объемом мертвого пространства в группе контроля, измеренного различными методами, и результатами спирометрии показал его положительную корреляцию с абсолютными значениями ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, а также с относительной величиной $ОФВ_1$. Данное явление объясняется тем, что больший объем мертвого пространства подразумевает более «широкие» дыхательные пути и лучшие результаты исследования

ФВД. Наиболее выраженная корреляция наблюдалась в отношении VD-Fowler и VD-threshold, которые демонстрировали умеренную взаимосвязь с ФЖЕЛ (мл), ОФВ₁ (мл, % от должного) и индексом Генслера. VD-Fowler, кроме вышеперечисленных показателей, коррелировал с ФЖЕЛ (% от должного).

При оценке корреляции объема мертвого пространства пациентов с БА с данными спирометрии получены умеренные положительные взаимосвязи VD-threshold и VD-Fowler с абсолютными значениями ФЖЕЛ, а VD-Bohr - с ОФВ₁ (мл). После ингаляции бронхолитика VD-Fowler демонстрировал взаимосвязь с ОФВ₁ (мл) и ФЖЕЛ (% от должного). VD-Bohr умеренно коррелировал с ФЖЕЛ (мл) при тяжелом течении БА и обострении заболевания. P. V. Romero et al. (2007) наблюдали корреляционную взаимосвязь величины мертвого пространства, измеренного по Bohr, с ОФВ₁ (% от должного) у пациентов с ХОБЛ [206]. Результаты текущего исследования согласуются и с данными J. O. Steiss et al. (2008), наблюдавшими положительную корреляцию VD-threshold с ОФВ₁ (% от должного) и ФЖЕЛ (% от должного) спирометрии у детей и подростков с персистирующей БА [100]. Выявленные взаимосвязи вероятнее всего объясняются прогнозируемо меньшим объемом мертвого пространства при бронхоконстрикции, выраженность которой пропорциональна величине ОФВ₁ и ФЖЕЛ.

Угол наклона фазы II продемонстрировал умеренную отрицательную корреляцию с ОФВ₁ (мл), ФЖЕЛ (мл) и модифицированным индексом Тиффно в контрольной группе. В группе БА dMM/dV2 умеренно коррелировал с ФЖЕЛ (мл) а при обострении заболевания - и с ОФВ₁ (мл). Наличие взаимосвязи обусловлено увеличением dMM/dV2 при бронхообструктивном синдроме, при котором ФЖЕЛ снижается. Эти данные подтверждаются исследованием J. M. Liu et al. (2008), которые наблюдали

корреляционные взаимосвязи dMM/dV_2 объемной капнографии с $ОФВ_1$ (% от должного) и индексом Тиффно спирометрии [196].

Степень дисфункции МДП, оцененная с помощью угла наклона фазы III, в группе БА имела умеренную отрицательную корреляцию с абсолютными и относительными величинами $ОФВ_1$, особенно у пациентов с обострением заболевания. Кроме того, в период обострения dMM/dV_3 умеренно отрицательно коррелировал с ФЖЕЛ (мл) и индексом Генслера. При этом выраженность поражения МДП продолжала демонстрировать умеренную корреляцию с $ОФВ_1$ (мл, % от должного) спирометрии и в ремиссии заболевания. Отсутствие корреляции угла наклона фазы III с ФЖЕЛ спирометрии при обострении БА и ее появление после стационарного лечения, в ремиссии заболевания и при проведении бронходилатационного теста может быть связано с увеличением влияния дисфункции МДП на данный показатель объемной капнографии при ухудшении течения БА, что в свою очередь не совпадает с изменениями результатов спирографии. Более выраженная корреляция данных показателей отмечалась у лиц с тяжелым течением БА. После проведения бронходилатационного теста выявлена умеренная отрицательная корреляция изменений МДП, выявленных с помощью dMM/dV_3 , с ФЖЕЛ (мл) и модифицированным индексом Тиффно. Этот факт объясняется улучшением функции МДП и, следовательно, уменьшением dMM/dV_3 вследствие расширения бронхов, при котором ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ реагируют противоположным образом. Аналогичным образом S. Ponto et al. (2016) [161] и P. V. Romero et al. (2007) [206] продемонстрировали корреляцию dMM/dV_3 с $ОФВ_1$ (% от должного) у пациентов с ХОБЛ, а J. M. Liu et al. (2008) [196] - его взаимосвязь с $ОФВ_1$ (% от должного) и индексом Тиффно у лиц с БА. В контрольной группе угол наклона фазы III объемной капнографии статистически значимых взаимосвязей с данными спирометрии не продемонстрировал, что, вероятно, связано с малой изменчивостью МДП у лиц без БА.

Угол альфа в группе контроля имел умеренную отрицательную корреляцию с индексом Генслера, $ОФВ_1$ (мл, % от должного) и ФЖЕЛ (мл). В свою очередь в группе БА, в том числе у пациентов, находящихся в ремиссии, также выявлены его умеренные корреляционные взаимосвязи с $ОФВ_1$ (мл, % от должного), а при обострении заболевания – и с ФЖЕЛ (% от должного). После ингаляции сальбутамола Alpha s2s3 показал умеренную корреляцию с модифицированным индексом Тиффно. Угол альфа косвенно отражает неоднородность вентиляции и величину объема мертвого пространства и увеличивается при бронхиальной обструкции, в то время как $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ уменьшаются.

Степень легочной гиперинфляции, выявленная с помощью индекса эмфиземы объемной капнографии, в группе БА умеренно коррелировала с $ОФВ_1$ (мл, % от должного) и ФЖЕЛ (% от должного) спирографии. У пациентов в ремиссии заболевания выраженность гиперинфляции легких зависела от $ОФВ_1$ (мл, % от должного), ФЖЕЛ (мл) и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Данная взаимосвязь объясняется увеличением легочной гиперинфляции и, следовательно, индекса эмфиземы при бронхообструктивном синдроме, который снижает показатели $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ.

Максимальная концентрация $СО_2$ конца выдоха, соотнесенная к дыхательному объему, у представителей группы БА умеренно и отрицательно коррелировала с ФЖЕЛ (% от должного) и индексом Генслера. В период обострения заболевания dMM_{max} демонстрировал корреляцию с $ОФВ_1$ (% от должного). Учитывая наличие дыхательной недостаточности у пациентов с БА, увеличение dMM_{max} при данном заболевании может наблюдаться чаще. В контрольной группе корреляционных взаимосвязей в отношении dMM_{max} не наблюдалось, вероятно, в связи с малой изменчивостью показателя.

Анализ взаимосвязей между разницей показателей объемной капнографии до и после приема пациентами сальбутамола с приростом $ОФВ_1$

(мл, % от должного) показал корреляцию последнего с изменениями VD-threshold, VD-Fowler и V_{m25-50}/V_{Tin-s} . Прирост спирометрических показателей возникает вследствие расширения дыхательных путей, которое сопровождается увеличением объема мертвого пространства и уменьшением степени легочной гиперинфляции.

У пациентов с обострением БА при выписке из стационара сохранялись корреляция параметров объемной капнографии с показателями спирографии аналогично тем связям, которые были установлены в данной группе до лечения.

При сопоставлении данных объемной капнографии и бодиплетизмографии получены корреляционные связи, демонстрирующие возможность использования изучаемого метода в оценке изменений МДП. У пациентов с БА выявлена умеренная положительная корреляция ООЛ с dMM/dV_2 , α_{s2s3} , dMM_{max} и V_{m25-50}/V_{Tin-s} . В группе контроля корреляции с углом альфа не наблюдалось. ООЛ/ОЕЛ в свою очередь умеренно коррелировал с VD-threshold, dMM/dV_2 и α_{s2s3} в обеих группах. Данная взаимосвязь возможна благодаря увеличению ООЛ за счет бронхиальной обструкции и снижения эластичности легочной ткани, приводящих к поражению МДП, которое влияет на показатели объемной капнографии, увеличивая угол альфа, наклон фазы II, индекс эмфиземы и максимальную концентрацию CO_2 конца выдоха, и, уменьшая VD-threshold. ВГО бодиплетизмографии, косвенно характеризующий степень легочной гиперинфляции, показал умеренную положительную корреляцию с dMM_{max} и V_{m25-50}/V_{Tin-s} объемной капнографии как у пациентов с БА, так и в группе контроля. Особенно ценно выявление корреляционных взаимосвязей ООЛ и ВГО, как показателей легочной гиперинфляции при бронхообструкции и эмфиземе легких, с индексом эмфиземы. Показатель бронхиального сопротивления – R_{aw} - демонстрировал умеренную положительную корреляцию со степенью дисфункции МДП, выявленную с

помощью $dMM/dV3$, в обеих группах. Аналогично в исследовании S. Ponto et al. (2016) наблюдалась умеренная корреляция угла наклона фазы III с Raw бодиплетизмографии у пациентов с ХОБЛ [161].

Оценка взаимосвязи между парциальным напряжением CO_2 в альвеолярном воздухе, индексом Ван Мертена капнографии и данными объемной капнографии у пациентов с БА показала умеренную положительную корреляцию $dMM/dV2$ и $dMM/dV3$ с RCO_2 . RCO_2 косвенно отражает объем мертвого пространства и увеличивается при его уменьшении. Такая же зависимость существует между величиной объема мертвого пространства и $dMM/dV2$, что и объясняет наличие положительной корреляции между двумя этими показателями. Наряду с указанным, RCO_2 зависит от наличия или отсутствия неоднородности легочной вентиляции, что приводит к возникновению взаимосвязи с $dMM/dV3$. dMM_{max} коррелировала с $P_{ET}CO_2$, что объясняется прямым влиянием концентрации CO_2 в конце выдоха на результаты капнографии и объемной капнографии. Аналогичные показатели продемонстрировали добровольцы контрольной группы.

При анализе корреляции анамнестических сведений пациентов о количестве обострений за последние 12 месяцев с результатами объемной капнографии в группе БА выявлена умеренная зависимость изменения МДП и степени выраженности гиперинфляции легких, которые определялись с помощью $dMM/dV3$ и V_{m25-50}/V_{Tin-s} , от числа обострений за год. Данная взаимосвязь может быть обусловлена более выраженными изменениями МДП и нарушениями V/Q у пациентов с БА тяжелого течения, при которой $dMM/dV3$, V_{m25-50}/V_{Tin-s} имели наибольшие различия по сравнению с группой контроля.

Изучение корреляционных взаимосвязей между результатами объемной капнографии и данными опросников и шкал, характеризующих особенности клинической картины БА, уровень контроля заболевания, одышку и кашель,

выявило наличие умеренной положительной корреляции выраженности легочной гиперинфляции, что характеризует V_{m25-50}/V_{Tin-s} , с данными mMRC, шкалы Борга и ACQ-5, а слабой – со шкалами дневного и ночного кашля. Степень поражения МДП, оцененная с помощью dMM/dV3 и Alpha s2s3, умеренно коррелировала с mMRC, шкалой Борга и ACQ-5 и слабо - со шкалой ночного кашля. Полученные результаты доказывают прямое влияние тяжести БА и ее проявлений на функциональные показатели изучаемого метода. Таким образом, с помощью объемной капнографии можно косвенно судить о субъективном восприятии пациентами симптоматики БА.

Изучение диагностического значения объемной капнографии по выявлению нарушений легочной функции показало высокую специфичность метода, особенно в отношении выявления дисфункции МДП и легочной гиперинфляции у пациентов с БА. Наилучшие результаты ROC-анализ продемонстрировал у пациентов с тяжелым течением БА. P. V. Romero et al. (2007) выявили увеличение AUC ROC-кривых для dMM/dV3 в зависимости от тяжести ХОБЛ [206]. Высокое диагностическое значение dMM/dV3 у пациентов с ХОБЛ показали S. Ponto et al. (2016), получив чувствительность 90% и специфичность 86% в отношении данного показателя объемной капнографии [161].

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют возможность использования объемной капнографии в диагностике нарушений функции дыхания у пациентов с БА, особенно при тяжелом течении и обострении заболевания. Функциональные показатели изучаемого метода, отражающие наличие и степень выраженности легочной гиперинфляции, объем мертвого пространства, состояние МДП, изменяются в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и дополняют диагностические возможности спирографии, бодиплетизмографии, капнографии.

ВЫВОДЫ

1. Исследование легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой с помощью объемной капнографии позволяет выявлять наличие и степень выраженности гиперинфляции легких (специфичность 96,77%, а при тяжелом течении заболевания - 98,8%), что отражает увеличение индекса эмфиземы ($p < 0,001$); изменения малых дыхательных путей (специфичность 90,32%), о чем свидетельствует увеличение угла наклона фазы III ($p = 0,001$); снижение объема анатомического мертвого пространства ($p < 0,001$).

2. При тяжелой бронхиальной астме отмечаются более высокие значения индекса эмфиземы, свидетельствующего о гиперинфляции легких, по сравнению со средней степенью тяжести ($p = 0,003$). При обострении тяжелой бронхиальной астмы наблюдаются выраженные изменения неоднородности вентиляционно-перфузионного соотношения легочной ткани, что подтверждается повышением угла наклона фазы III ($p = 0,001$) и индекса эмфиземы ($p < 0,001$) объемной капнограммы. Анализ динамики показателей объемной капнографии у пациентов с обострением заболевания, полученных до и через 10-14 дней лечения в стационаре, продемонстрировал статистически значимые различия у 50% обследованных.

3. Проведение бронходилатационной пробы у пациентов с бронхиальной астмой способствует закономерному улучшению функции малых дыхательных путей в виде снижения углов наклона фаз II и III объемной капнограммы ($p < 0,001$ и $p = 0,007$, соответственно) и увеличению объема мертвого пространства ($p < 0,001$), что отражает возможности данного метода в определении обратимости бронхиальной обструкции.

4. Одышка, как одно из основных клинических проявлений бронхиальной астмы, положительно коррелирует с выраженностью изменений малых дыхательных путей, установленных с помощью объемной капнографии ($r = 0,45$, $p < 0,001$).

5. Объемная капнография имеет диагностическое значение в оценке легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой, особенно при тяжелом течении заболевания. Использование данного метода в комплексном обследовании данной категории пациентов детализирует и углубляет представления о характере вентиляционных нарушений, что способствует выбору эффективной терапии и достижению контроля над симптомами и течением заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод объемной капнографии рекомендуется к применению в клинической практике для оценки легочной функции при тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмой с целью верификации изменений малых дыхательных путей, а также для определения объема мертвого пространства и наличия и степени выраженности гиперинфляции легких, в том числе после бронходилатационной пробы и проводимого лечения, что будет способствовать выбору эффективной терапии у данной категории пациентов.

2. Метод объемной капнографии отличается простотой в применении, не требует выполнения форсированных выдохов и дополняет диагностические возможности спирографии, бодиплетизмографии, капнографии. В случаях, когда проведение спирометрии и других методов обследования затруднено, объемная капнография представляется альтернативным методом выявления вентиляционных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой.

3. Регистрацию объемных капнограмм целесообразно проводить для документального подтверждения нарушений легочной функции у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением бронхиальной астмы.

4. Применение объемной капнографии особенно оправдано при обследовании пациентов с тяжелым течением и обострением бронхиальной астмы, так как в данных случаях с помощью метода выявляются более выраженные изменения состояния малых дыхательных путей, наличие которых может повлиять на дальнейшую тактику ведения и прогноз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В.Н. Возможности объемной капнографии в определении фенотипа ХОБЛ [Текст] / В. Н. Абросимов, И. Б. Пономарева // Одышка и ассоциированные синдромы: межрегиональный сб. науч. тр. / под ред. В. Н. Абросимова; РязГМУ им. акад. И. П. Павлова. - Рязань, 2014. - С. 126 - 130.
2. Абросимов, В.Н. Гипервентиляционный синдром и дисфункциональное дыхание [Текст] / В. Н. Абросимов // Лечащий врач. - 2007. - №8. - С. 86 - 88.
3. Абросимов, Н.З. Респираторный ацидоз (патогенез, клиника, лечение и профилактика): дис. д-ра мед. наук [Текст] / Н.З. Абросимов; РМИ. - Рязань, 1964. - 530 с.
4. Авдеев, С.Н. Опросник ACQ - новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. - 2011. - № 2. - С. 93 - 99.
5. Айсанов, З.Р. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общей врачебной практике [Текст] / З.Р. Айсанов, А.В.Черняк, Е.Н. Калманова // Пульмонология. - 2014. - №5. - С. 101-110.
6. Архипов, В.В. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / В. В. Архипов, В. К. Прозорова, Д.Е. Архипова // Пульмонология. - 2013. - № 4. - С. 87 - 94.
7. Асанов, Т.М. Оценка статических и динамических объемов, измеренных методом бодиплетизмографии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т.М. Асанов, С.Ф. Гасымова, К.М. Гришина // Смоленский медицинский альманах. - 2016. - № 1. - С. 21 - 23.
8. Белевский, А.С. 5 вопросов и ответов о тяжелой бронхиальной астме [Текст] / А.С. Белевский // Астма и аллергия. – 2013. - №3. – С. 21 – 22.

9. Белов, А.А. Оценка функции внешнего дыхания: методические подходы и диагностическое значение [Текст] / А.А. Белов, Н.А. Лакшина. - 2-е изд., перераб. - М.: Русский врач, 2006. - 68 с.
10. Битеева, Д. В. Цели лечения бронхиальной астмы и современные подходы к их достижению [Текст] / Д.В. Битеева, О.С. Дробик, Л.А. Горячкина // Эффективная фармакотерапия. - 2012. - №1. - С. 26 - 28.
11. Бокша, В.Г. Изучение дыхательной функции легких методом капнографии [Текст] / В. Г. Бокша, А. П. Карпов // Терапевтический архив. - 1972. - Т. 44, №8. - С. 36 - 39.
12. Бреслав, И. С. Паттерны дыхания: физиология, экстремальные состояния, патология [Текст] / И. С. Бреслав. - Л.: Наука, 1984. - 205 с.
13. Бяловский, Ю.Ю. Диагностическое значение объемной капнографии [Текст] / Ю.Ю. Бяловский, Т.А. Мирошкина // Материалы межрегиональной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова с международным участием / под ред. В.А. Кирюшина; РязГМУ им. акад. И. П. Павлова. - Рязань, 2014. - С. 50 - 53.
14. Бяловский, Ю.Ю. Капнография в общеврачебной практике: монография [Текст] / Ю.Ю. Бяловский, В.Н. Абросимов. – Рязань: РИО РязГМУ. - 2006. - Ч.1. - 150 с.
15. Бяловский, Ю.Ю. Капнографические показатели у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст] / Ю.Ю. Бяловский, С.В. Викулин, Н.Е. Ларинский // Внутренние болезни: сб. науч. работ РязГМУ им. акад. И.П. Павлова. - Рязань, 1998. - С.18 - 20.
16. Влияние тревожно-депрессивных расстройств на течение бронхиальной астмы [Текст] / Л.В. Боговин [и др.] // Бюллетень. - 2014. - выпуск 52. - С. 29 - 33.

17. Внутренние болезни по Девидсону. Пульмонология [Текст] / под ред. Н. А. Бун [и др.]; пер. с англ. под ред. С. И. Овчаренко. - М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. - 144 с.
18. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей [Текст] / А.В. Будневский [и др.] // Пульмонология. - 2011. - №2. - С.101 - 108.
19. Воробьева, З.В. Исследование вентиляционной функции легких [Текст] / З. В. Воробьева. - М.: Кн. и бизнес, 2008. - 191 с.
20. Воробьева, З.В. Функция внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких в стадии 0 (ноль) [Текст] / З. В Воробьева // Функциональная диагностика. - 2005. - № 2. - С. 29 - 32.
21. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) [Текст] / пер. с англ.; под ред. А. С. Белевского. - М.: Российское респираторное общество, 2015. - 148 с.
22. Гриппи, М.А. Патофизиология легких [Текст] / М. А. Гриппи; пер. с англ.; по ред. Ю. В. Наточина. - М.: Бином, 2016. - 304 с.
23. Гришин, О. В. Референтные значения показателей капнографии при естественном дыхании через нос [Текст] / О. В. Гришин, И. Г. Жилина, М. И. Зинченко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2014. - № 53. - С. 25 - 29.
24. Диагностические возможности капнометрии при ХОБЛ [Текст] / П. В. Стручков [и др.] // Медицинский альянс. - 2015. - №3. - С. 50 - 56.
25. Емельянов, А.В. Многоликая бронхиальная астма: стандарты и творчество [Текст] / А.В. Емельянов // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 20. - С. 52 - 57.
26. Зислин, Б.Д. Новые возможности мониторинга параметров механики дыхания при высокочастотной струйной вентиляции легких [Текст] / Б.Д. Зислин, М.Б. Конторович // Вестник интенсивной терапии. - 2006. - № 6. - С. 30 - 32.

27. Инструкция по эксплуатации бодиплетизмографа Q-box [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа: <http://capsik.ru/%D0%B1%D0%B5%D0%B7-%D1%80%D1%83%D0%B1%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B8/2159-%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BF%D0%BE-%D1%8D%D0%BA%D1%81%D0%BF%D0%BB%D1%83%D0%B0%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D0%B1%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BF%D0%BB%D0%B5%D1%82.> – 9.09.16.
28. Каменева, М. Ю. Информативность спирометрии в диагностике нарушений механики дыхания у больных интерстициальными заболеваниями легких [Текст] / М. Ю. Каменева, В. И. Трофимов, А. В. Тишков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2015. - № 55. - С. 8 - 14.
29. Капнометрия и капнография: "изгой" реанимационного мониторинга [Текст] / С.В. Царенко [и др.] // Клиническая анестезиология и реаниматология. - 2007. - №1. - С. 2 - 9.
30. Княжеская, Н. П. Бронхиальная астма и малые дыхательные пути. Роль экстрамелко-дисперсной фиксированной комбинации в противовоспалительной терапии [Текст] / Н. П. Княжеская, А.В. Черняк // Consilium medicum. Болезни органов дыхания. - 2011. - №1. - С.20 - 27.
31. Комплексная динамическая оценка качества жизни пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / Т.В. Барановская [и др.] // Медицинская панорама. - 2014. - №7. - С. 84 - 85.
32. Лунина, М.Д. Актуальные вопросы клинического применения спирометрии [Текст] / М.Д. Лунина, В.С. Никифоров, Н.Г. Яковлева // Архивъ внутренней медицины. - 2016. - № 6(32). - С. 19 - 24.

33. Маскел, Н. Руководство по респираторной медицине [Текст] / Н. Маскел, Э. Миллар; пер. с англ.; под ред. С. Н. Авдеева. - М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014. - 600 с.
34. Морган-мл, Д. Э. Клиническая анестезиология: в 3 кн. [Текст] / Д. Э. Морган-мл., М. С. Михаил; пер. с англ. - 4-е изд. - М.: Бином, 2014. - Кн. 2: Физиологические основы проведение анестезии. Анестезиологическое пособие. - 408 с.
35. Нагаткин, Д.А. Оценка контроля и степени тяжести бронхиальной астмы: современная парадигма [Текст] / Д.А. Нагаткин, О.В. Нагаткина, А.В. Жестков // Астма и аллергия. - 2014. - №4. - С. 13 - 16.
36. Ненашева, Н. М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы 2016: что нового? [Текст] / Н. М. Ненашева // Практическая пульмонология. - 2016. - № 3. - С. 3 - 10.
37. Ольховская, Е.А. Исследование функции внешнего дыхания: учеб.-метод. пособие [Текст] / Е.А. Ольховская, Е.В. Соловьева, В.В. Шкарин. - 5-е изд. - Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2015. - 60 с.
38. Пашкова, Т. Л. Комплексный подход к диагностике хронического кашля [Текст] / Т.Л. Пашкова // Пульмонология и аллергология. - 2003. - №2. - С. 10 - 13.
39. Перельман, Ю.М. Спирографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких: пособие для врачей [Текст] / Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько; ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН. - 2-е изд., доп. - Благовещенск, 2013. - 44 с.
40. Пономарева, И. Б. Возможности объемной капнографии в определении легочных функций у больных ХОБЛ [Текст] / И. Б. Пономарева В. Н. Абросимов // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - № 4 (Приложение). - С. 59 - 60.

41. Применение капнометрии в пульмонологической практике [Текст] / П. В. Стручков [и др.] // Практическая пульмонология. - 2016. - № 3. - С. 62 - 66.
42. Применение компьютерной томографии с трехмерной волюметрией в диагностике нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой [Текст] / А.В. Ильин [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2014. - № 51. - С. 33 - 37.
43. Применение спирометрии в клинической практике: учеб.-метод. пособие [Текст] / В.С. Никифоров [и др.]; ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. - СПб.: КультИнформПресс, 2013. - 64 с.
44. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.
45. Савушкина, О. И. Бодиплетизмография: принцип и возможности метода. Подходы к интерпретации результатов исследования [Текст] / О. И. Савушкина // Функциональная диагностика. - 2013. - №3. - С. 48 - 53.
46. Савушкина, О.И. Клиническое применение метода бодиплетизмографии [Текст] / О. И. Савушкина, А.В. Черняк // Практическая пульмонология. - 2013. - №2. - С. 38 - 26.
47. Савушкина, О.И. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение [Текст] / О.И. Савушкина, А.В. Черняк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2016. - № 60. - С. 117 - 124.
48. Сильвестров, В.П. Возможности капнографии в ранней диагностике обструктивных нарушений вентиляции [Текст] / В.П. Селиверстов, С. Н. Семин, В. Ю. Марциновский // Терапевтический архив. - 1989. - Т. 61, № 3. - С. 91 - 94.

49. «Сложная» бронхиальная астма – современное состояние проблемы [Текст] / Д. В. Битеева [и др.] // Фарматека. - 2013 - №1. - С. 40 - 48.
50. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей [Текст] / С.Н. Авдеев [и др.] // Практическая пульмонология. - 2013. - №2. - С. 15 - 26.
51. Стручков, П.В. Спирометрия: руководство для врачей [Текст] / П.В. Стручков, Д. В. Дроздов, О. Ф. Лукина. - М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015. - 96 с.
52. Трофименко, И. Н. Показатели легочной гиперинфляции в дифференциальной диагностике хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [Текст] / И. Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - №7. - С. 38 - 40.
53. Трушенко, Н. В. Клиническое значение функциональных методов диагностики бронхиальной астмы [Текст] / Н. В. Трушенко, С. Ю. Чикина // Астма и аллергия. - 2015. - №2. - С. 6 - 11.
54. Фармакогенетика бронхиальной астмы [Текст] / Е.С. Куликов [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2012. - № 6. - С. 6 - 14.
55. Фассахов, Р. С. Роль дистальных отделов дыхательных путей при бронхиальной астме. Новые возможности ингаляционной терапии [Текст] / Р. С. Фассахов // Consilium medicum. Болезни органов дыхания. - 2010. - №1. - С. 33 - 37.
56. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [Электронный ресурс] / А.Г. Чучалин [и др.]; Российское респираторное общество. - 2016. - Режим доступа: <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> (дата публикации - 29.09.2016).

57. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. - 2014. - №3. - С. 15 - 54.
58. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. - 2014. - № 6. - С. 11 - 24.
59. Фенотипы и состояния бронхиальной астмы с неконтролируемым течением [Текст] / Д. Ю. Рузанов [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. - 2016. - №2(48). - С. 34 - 38.
60. Функциональная диагностика в пульмонологии [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.]; под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Атмосфера, 2009. - 183 с.
61. Черняк, А. В. Измерение статических легочных объемов (общая бодиплетизмография) [Текст] / А.В. Черняк // Медицинский вестник Башкортостана. - 2010. - Т.5, №1. - С. 77 - 80.
62. Черняк, А.В. Клиническая значимость спирометрии при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А.В. Черняк // Практическая пульмонология. - 2014. - № 4. - С. 24 - 27.
63. Черняк, А.В. Спирометрия: как избежать ошибок и повысить качество исследования [Текст] / А.В. Черняк, Г.В. Неклюдова // Практическая пульмонология. - 2016. - №2. - С. 47 - 55.
64. Черняк, А.В. Функциональные методы диагностики патологии мелких дыхательных путей [Текст] / А.В. Черняк // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2013. - № 1. - С. 36 - 41.
65. Чикина, С. Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы) [Текст] / С. Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2012. - № 2. - С. 2 - 6.
66. Чикина, С.Ю. Принципы оценки одышки в практике пульмонолога [Текст] / С.Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2006. - №2. - С. 24 - 30.

67. Чикина, С. Ю. Спирометрия в повседневной врачебной практике [Текст] / С. Ю. Чикина, А.В. Черняк // Лечебное дело. - 2007. - №2. - С. 29 - 37.
68. Чучалин, А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы [Текст] / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. - 2001. - № 3. - С.5 - 9.
69. Шаймуратов,, Р.И. Зачем боди ВОПу? Роль исследования функции дыхания в практике врача общей практики [Текст] / Р.И. Шаймуратов, О.Ю. Михопарова, Э.Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. - 2012. - Т. 5, № 2. - С. 40 - 47.
70. Шарапова, Н. Л. Бронхиальная астма тяжелого течения [Текст] / Н.Л. Шарапова, В.И. Трофимов, В.Н. Марченко // Практическая пульмонология. - 2013. - № 4. - С. 3 - 7.
71. Шишкин, Г. С. Функциональное состояние внешнего дыхания здорового человека [Текст] / Г.С. Шишкин, Н.В. Устюжанинова. - Новосибирск: СО РАН, 2012. - 329 с.
72. Шурыгин, И.А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия [Текст] / И.А. Шурыгин. - СПб.: Невский Диалект; М.: Издательство "БИНОМ", 2000. - 301 с.
73. Ярцев, С. С. Основы функциональной диагностики внешнего дыхания: практическое руководство для врачей [Текст] / С. С. Ярцев. - М.: РУДН, 2015. - 236 с.
74. A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes [Text] / B. Dutrieue [et al.] // Applied physiology. - 2000. - Vol. 89, №5. - P. 1859 - 1867.
75. Accuracy of physiologic deadspace measurements in patients with acute respiratory distress syndrome using volumetric capnography: comparison with the metabolic monitor method [Text] / R. H. Kallett [et al.] // Respiratory Care. - 2005. - Vol. 50, №4. - P. 462 - 467.

76. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma [Text] / A. James [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2012. - Vol. 186, №6. - P. 568 - 569.
77. Airways inflammation in nocturnal asthma [Text] / R. J. Martin [et al.] // The American review of respiratory disease. - 1991. - Vol. 143, №2. - P. 351 - 357.
78. Aitken, R. S. On the fluctuation in the composition of the alveolar air during the respiratory cycle in muscular exercise [Text] / R. S. Aitken, A. E. Clark-Kennedy // Journal of Physiology. - 1928. - Vol. 65, № 4. - P. 389 - 411.
79. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism [Text] / M. M. Moreira [et al.] // Vascular Health and Risk Management. - 2009. - Vol. 5, №1. - P. 9 - 12.
80. Alveolar dead space as a predictor of severity of pulmonary embolism [Text] / J. A. Kline [et al.] // Academic Emergency Medicine. - 2000. - Vol. 7, №6. - P. 611 - 617.
81. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD [Text] / B.R. Celli [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2015. - Vol. 191, №7. - P. 159 - 172.
82. Anatomical and series deadspace volume: concept and measurement in clinical praxis [Text] / G. Wolff [et al.] // Applied Cardiopulmonary Pathophysiology. - 1989. - Vol. 2. - P. 299 - 307.
83. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients [Text] / M. Contoli [et al.] // European Respiratory Journal. - 2016. - Vol. 47, №4. - P. 1264 - 1267.
84. Assessment of Bohr and Enghoff deadspace equations in mechanically ventilated children [Text] / P. Bourgoin [et al.] // Respiratory Care. - 2017. - Vol. 62, №4. - P. 468 - 474.

85. Assessment of deadspace ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study [Text] / J. Doorduyn [et al.] // *Critical Care*. - 2016. - Vol. 20, №1. - P. 121.
86. Asthma across the ages: knowledge gaps in childhood asthma [Text] / S. J. Szefler [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2014. - Vol. 133, №1. - P. 3 - 13.
87. Asthma control in general practice. GP and patient perspectives compared [Text] / J. Henderson [et al.] // *AFP. Diagnostic challenges*. - 2013. - Vol. 42, №10. - P. 740 - 743.
88. Asthma management in a specialist setting: Results of an Italian Respiratory Society survey [Text] / F. Braido [et al.] // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. - 2017. - Vol. 44. - P. 83 - 87.
89. Baraldo, S. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. Baraldo, G. Turato, M. Saetta // *Respiration*. - 2012. - Vol. 84, №2. - P. 89 - 97.
90. Beilby, J. Asthma monitoring in primary care: time to gather more robust evidence [Text] / J. Beilby // *Primary Care Respiratory Journal*. - 2012. - Vol. 21. - P. 1 - 7.
91. Braman, S. S. The global burden of asthma [Text] / S. S. Braman // *Chest*. - 2006. - Vol. 130, № 1 (Suppl.). - P. 4S - 12S.
92. Brannan, J. D. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance [Text] / J. D. Brannan // *Chest*. - 2010. - Vol. 138, №2. - P.11 - 17.
93. Bronchial smooth muscle cells of asthmatics promote angiogenesis through elevated secretion of CXC-chemokines (ENA-78, GRO- α , and IL-8) [Text] / L. Keglowich [et al.] // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8, №12. - P. e81494.

94. Burgel, P. R. The role of small airways in obstructive airway diseases [Text] / P. R. Burgel // *European Respiratory Review*. - 2011. - Vol. 20, №120. - P. 123 - 124.
95. Calculation of physiologic dead space: comparison of ventilator volumetric capnography to measurements by metabolic analyzer and volumetric CO₂ monitor [Text] / M. S. Siobal [et al.] // *Respiratory Care*. - 2013. - Vol. 58, №7. - P. 1143 - 1151.
96. Capnogram slope and ventilation deadspace parameters: comparison of mainstream and sidestream techniques [Text] / A. L. Balogh [et al.] // *British journal of anaesthesia*. - 2016. - Vol.117, №1. - P. 109 - 117.
97. Capnographic parameters in ventilated patients: correspondence with airway and lung tissue mechanics [Text] / Z. Csorba [et al.] // *Anesthesia and Analgesia*. - 2016. - Vol.122, №5. - P. 1412 - 1420.
98. Capnography [Text] / eds.: J.S. Gravenstein [et al.]. - 2th ed. - Cambridge University Press, 2011. - 474 p.
99. Capnography reflects ventilation/perfusion distribution in a model of acute lung injury [Text] / G. Tusman [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. - 2011. - Vol. 55, №5. - P. 597 - 606.
100. Capnovolumetry: a new tool for lung function testing in children with asthma [Text] / J. O. Steiss [et al.] // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. - 2008. - Vol. 28, №5. - P. 332 - 336.
101. Carroll, N. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics [Text] / N. Carroll, C. Cooke, A. James // *European Respiratory Journal*. - 1997. - Vol. 10. - P. 292 - 300.
102. Casale, T. B. Severe asthma [Text] / T.B. Casale, C.A. Akdis, I. Agache // *Global Atlas Of Asthma* / ed.: C.A. Akdis. - Published by EAACI, 2013. - Section C, Ch. 3. - P. 112 - 114.

103. Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects [Text] / K. Olsson [et al.] // *Clinical Physiology*. - 1999. - Vol.19. - P. 426 - 432.
104. Cheifetz, I. M. Respiratory therapies in the critical setting: should every mechanically ventilated patient be monitored with capnography from intubation to extubation? [Text] / I. M. Cheifetz, T. R. Myers // *Respiratory Care*. - 2007. - Vol. 52. - P. 423 - 442.
105. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications [Text] / J. A. Howrylak [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2014. - Vol.133, №5. - P. 1289 - 1300.
106. Comparison of the pulmonary dead-space fraction derived from ventilator volumetric capnography and a validated equation in the survival prediction of patients with acute respiratory distress syndrome [Text] / Y. J. Zhang [et al.] // *Chinese Journal of Traumatology*. - 2016. - Vol.19, №3. - P. 141 - 145.
107. Computed tomography scans in severe asthma: utility and clinical implications [Text] / C. Walker [et al.] // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. - 2012. - Vol. 18, №1. - P. 42 - 47.
108. Contoli, M. Small airway disease in asthma: pathophysiological and diagnostic considerations [Text] / M. Contoli, P. Santus, A. Papi // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. - 2015. - Vol. 21, №1. - P. 68 - 73.
109. Contoli, M. The contribution of small-airway abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease clinical manifestations: more than a functional issue [Text] / M. Contoli, N. Scichilone // *Respiration*. - 2017. - Vol. 93, №2. - P. 81 - 82.
110. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients [Text] / S. M. da Silva [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. - 2016. - Vol. 16, №11. - P. 503 - 513.

111. Csorba, Z. Relationships between capnogram parameters and respiratory mechanics in ventilated patients: summary of PhD Thesis [Text] / Z. Csorba; Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy University of Szeged. - Szeged, Hungary 2016. - 17 p.
112. Current applications of capnography in non-intubated patients [Text] / R. D. Restrepo [et al.] // *Expert Review of Respiratory Medicine*. - 2014. - Vol. 8, №5. - P. 629 - 639.
113. Dayman, H. Mechanics of airflow in health and emphysema [Text] / H. Dayman // *Journal of clinical Investigation*. - 1951. - Vol. 30, № 11. - P. 1175 - 1190.
114. Detection of optimal PEEP for equal distribution of tidal volume by volumetric capnography and electrical impedance tomography during decreasing levels of PEEP in post cardiac-surgery patients [Text] / P. Blankman [et al.] // *British journal of anaesthesia*. - 2016. - Vol. 116, №6. - P. 862 - 869.
115. Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar deadspace measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism [Text] / J. A. Kline [et al.] // *JAMA*. - 2001. - Vol. 285. - P. 761 - 768.
116. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects [Text] / E.M. Wagner [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 1998. - Vol. 157, №2. - P. 447 - 452.
117. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof [Text] / M. Contoli [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. - 2012. - Vol. 42, №8. - P. 1150 - 1160.
118. Does phase II of the expiratory PCO₂ versus volume curve have diagnostic value in emphysema patients? [Text] / A.H. Kars [et al.] // *The European Respiratory Journal*. - 1995. - Vol. 8. - P. 86 - 92.
119. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers [Text] / C. Cassino [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2000. - Vol. 162, №4 (Pt 1). - P. 1423 - 1428.

120. Effects of respiratory mechanics on the capnogram phases: importance of dynamic compliance of the respiratory system [Text] / B. Babik [et al.] // *Critical Care*. - 2012. - Vol. 16, №5. - P. R177.
121. Elam, J. A. Carbon dioxide homeostasis during anesthesia. Instrumentation [Text] / J. A. Elam, E. L. Brown, R. H. Ten Pas // *Anesthesiology*. - 1955. - Vol. 16, №6. - P. 876 - 885.
122. Engel, L. A. Gas mixing within acinus of the lung [Text] / L. A. Engel // *Applied physiology*. - 1983. - Vol. 54. - P. 609 - 618.
123. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices [Text] / B. You [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 1994. - Vol. 7. - P. 318 - 323.
124. Farmery, A. D. Volumetric capnography and lung growth in children: a simple model validated [Text] / A. D. Farmery // *Anesthesiology*. - 1995. - Vol. 83, №6. - P. 1377 - 1379.
125. Fleish, A. Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft [Text] / A. Fleish // *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. - 1925. - Bd. 209, № 1. - S. 713 - 722.
126. Fletcher, R. The single breath test for carbon dioxide: thesis of dissertation [Text] / R. Fletcher; University of Lund. Dep. of Anaesthesia and Clinical Physiology. - Lund, Sweden, 1986. - 113 p.
127. Fowler, W. S. Lung function studies: the respiratory dead space [Text] / W. S. Fowler // *American Journal of Physiology*. - 1948. - Vol. 154, №3. - P. 405 - 416.
128. Fractal nature of regional ventilation distribution [Text] / W. A. Altermeier [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. - 2000. - Vol. 88, №5. - P. 1551 - 1557.
129. General consideration for lung function testing [Text] / M.R. Miller [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2005. - Vol. 26, №1. - P. 153 - 161.

130. Genetics of asthma susceptibility and severity [Text] / R. E. Slager [et al] // Clinics In Chest Medicine. - 2012. - Vol. 33, №3. - P. 431 - 443.
131. Ghamra, Z. W. Volumetric capnography in acute respiratory distress syndrome: is the era of day-to-day monitoring finally here? [Text] / Z. W. Ghamra, A. C. Arroliga // Respiratory Care. - 2005. - Vol. 50, №4. - P. 457 - 458.
132. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) (Updated 2016) [Electronic resource]. - URL: <http://ginasthma.org/> (Date of access: 26.01.2017).
133. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (Updated 2016) [Electronic resource]. - URL: <http://goldcopd.org/> (Date of Access: 26.01.2017).
134. Goldman, M.D. Whole-body plethysmography [Text] / M.D. Goldman, H.J. Smith, W.T. Ulmer // Lung function testing / eds.: R. Gosselink, H. Stam // European Respiratory Society Journals Ltd. - 2005. - Vol. 10, № 31 (Chapter 2). - P. 15 - 44.
135. Hill, A.V. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen, part IV – VI [Text] / A.V. Hill, C.N.H. Long, H. Lupton // Royal Society of London. - 1924. - Vol. 96, № 679. - P. 438 - 475.
136. Hutchinson, J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer [Text] / J. Hutchinson // Medico-chirurgical Transactions. - 1846. - Vol. 29. - P. 137 - 252.
137. Ichinose, M. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway caliber [Text] / M. Ichinose, T Takahashi, H. Sugiura // European Respiratory Journal. - 2000. - Vol. 15, № 2. - P. 248 - 253.
138. Increased volume of conducting airways in idiopathic pulmonary fibrosis is independent of disease severity: a volumetric capnography study [Text] /

L. Plantier [et al.] // Journal of Breath Research. - 2016. - Vol.10, №1. - P. 016005.
– URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828240>

139. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [Text] / K. F. Chung [et al.] // European Respiratory Journal. - 2014. - Vol. 43, №2. - P. 343 - 373.

140. Interpretative strategies for lung function tests [Text] / R. Pellegrino [et al.] // European Respiratory Journal. - 2005. - Vol. 26, №5. - P. 948 - 968.

141. Jaffe, M. B. Using the features of the time and volumetric capnogram for classification and prediction [Text] / M.B. Jaffe // Journal of Clinical Monitoring and Computing. - 2017. - Vol. 31, №1. - P. 19 - 41.

142. Jaffe, M. B. Volumetric capnography – the next advance in CO₂ monitoring [Electronic recurs] / M. B. Jaffe // Respironics, Inc. - 2012. - URL: <http://www.oem.respironics.com/wp/Volumetric%20Capnography.pdf> (date of access 1.01.2012)

143. Kraft, M. The distal airways: are they important in asthma? [Text] / M. Kraft // The European Respiratory Journal. - 1999. - Vol. 14, №6. - P. 1403 - 1417.

144. Laboratory apparatus and reagents selected for laboratories of chemistry and biology [Text]. - Philadelphia, U. S. A: Arthur H. Thomas Company, 1921. - 367 p.

145. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia [Text] / G. Tusman [et al.] // Anesthesia and Analgesia. - 2004. - Vol. 98. - P. 1604 - 1609.

146. Marcello, C. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast [Text] / C. Marcello, L. Carlo // Asthma Research and Practice. - 2016. - Vol. 2. - P. 11.

147. Martinez, F. D. AJRCCM: 100-Year Anniversary. Focus on Asthma in Children and Adults [Text] / F. D. Martinez, M. Kraft // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2017. - Vol.195, №9. - P. 1085 - 1088.

148. McRae, K. M. Capnogram reflects the severity of acute lung injury in a surfactant depletion model [Text] / K.M. McRae, G.R. Neufeld // *Anesthesiology*. - 1993. - Vol. 79. - P. A301. - URL: <http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/projects/cybersheep/cybersheep-1996dvm.pdf>.

149. Methacholine-induced variations in airway volume and the slope of the alveolar capnogram are distinctly associated with airflow limitation and airway closure [Electronic recurs] / L. Plantier [et al.] // *PLoS One*. - 2015. - Vol. 10, №11. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0143550> (date of access: 23.11.2016).

150. Monitoring astronauts' status through non-invasive positive pressure ventilation [Electronic recurs] / S.Rodriquez [et al.] // Utah State University; university library. - 2013. - URL: <http://digitalcommons.usu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1017&context=spacegrant> (date of access: 6.05.2013).

151. Monitoring dead space in mechanically ventilated children: volumetric capnography versus time-based capnography [Text] / A. K. Bhalla [et al.] // *Respiratory Care*. - 2015. - Vol. 60, № 11. - P. 1548 - 1555.

152. Monitoring deadspace during recruitment and PEEP titration in an experimental model [Text] / G. Tusman [et al.] // *Intensive Care Medicine*. - 2006. - Vol. 32, № 11. - P. 1863 - 1871.

153. Multivariate analysis of the volumetric capnograph for PaCO₂ estimation [Text] / S. M. Belenkiy [et al.] // *International Journal of Burns and Trauma*. - 2015. - Vol. 5, №3. - P. 66 - 74.

154. Neural network analysis of the volumetric capnogram to detect pulmonary embolism [Text] / M. M. Patel [et al.] // *Chest*. - 1999. - Vol. 116, №5. - P. 1325 - 1332.

155. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma [Text] / A. Bourdin [et al.] // *Allergy*. - 2006. - Vol. 61, №1. - P. 85 - 89.

156. O'Donnell, D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D.E. O'Donnell // Proceedings of the American Thoracic Society. - 2006. - Vol. 3. - P. 180 - 184.
157. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the national lung health education program [Text] / G.T. Ferguson [et al.] // Chest. - 2000. - Vol. 117, №4. - P. 1146 - 1161.
158. Papi, A. Severe asthma: phenotyping to endotyping or vice versa? [Electronic recurs] / A. Papi, M. Saetta, L. Fabbri // European Respiratory Journal. - 2017. - Vol. 49, №2. - URL: <http://erj.ersjournals.com/content/49/2/1700053> (date of access: 8.02.2017).
159. Peripheral airway involvement in asthma assessed by single-breath SF6 and He washout [Text] / P. M. Gustafsson [et al.] // European Respiratory Journal. - 2003. - Vol. 21. - P. 1033 - 1039.
160. Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation [Text] / P. V. Romero [et al.] // European Respiratory Journal. - 1997. - Vol. 10. - P. 1309 - 1315.
161. Ponto, S. Capnovolumetry as a cooperation free method in the diagnosis and monitoring of COPD [Text] / S. Ponto, M. Aufderhaar, J.U. Bauer // European Respiratory Journal. - 2016. - Vol. 48. - P. A4415. - URL: http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA4415.
162. Pulmonary dead space fraction and pulmonary artery systolic pressure as early predictors of clinical outcome in acute lung injury [Text] / M. Cepkova [et al.] // Chest. - 2007. - Vol. 132, №3. - P. 836 - 842.
163. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma [Text] / S. Gupta [et al.] // Chest. - 2009. - Vol. 136, №6. - P. 1521 - 1528.
164. Quality control of spirometry in the elderly. The SA.R.A. study. SAlute Respiration nell'Anziano = Respiratory Health in the Elderly [Text] / V. Bellia [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. - 2000. - Vol. 161, № 4 (Pt 1). - P. 1094 - 1100.

165. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma [Text] / M. Saetta [et al.] // The American review of respiratory disease. - 1991. - Vol.143, №1. - P. 138 - 143.
166. Race is associated with differences in airway inflammation in patients with asthma [Electronic recurs] / S. M. Nyenhuis [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. - 2016. - URL: [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)31381-1/pdf](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)31381-1/pdf) (date of access: 6.01.2017).
167. Reddel, H.K. Characterizing asthma phenotypes: predictors and outcomes at the extremes of asthma severity [Text] / H.K. Reddel // Respirology. - 2009. - Vol.14, №6. - P. 778 - 780.
168. Relationship between physiologic deadspace/tidal volume ratio and gas exchange in infants with acute bronchiolitis on invasive mechanical ventilation [Text] / A. A. Almeida-Junior [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. - 2007. - Vol. 8, №4. - P. 372 - 377.
169. Reliability of dead-space measurements by volumetric capnography in ventilated small lungs [Text] / C. C. Roehr [et al.] // Early Human Development. - 2003. - Vol. 74. - P. 57 - 82.
170. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study [Text] / J. H. Lee [et al.] // Chest. - 2007. - Vol.132, №6. - P. 1882 - 1889.
171. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography [Text] / T. Ueda [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. - 2006. - Vol. 118, №5. - P. 1019 - 1025.
172. Seifert, H. A. Mastering infrared capnography [Text] / H. A. Seifert, R. A. Epstein // Anesthesia and Analgesia. - 1990. - Vol. 71, №3. - P. 316 - 317.
173. Severe asthma [Text] / C.C. Thomson [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. - 2014. - Vol. 11, №6. - P. 996 - 997.

174. Single-breath CO₂ analysis as a predictor of lung volume in a healthy animal model during controlled ventilation [Text] / R. I. Stenz [et al.] // *Critical Care Medicine*. - 1998. - Vol. 26. - P. 1409 - 1413.
175. Single-breath CO₂ analysis as a predictor of lung volume change in a model of acute lung injury [Text] / J. H. Arnold [et al.] // *Critical Care Medicine*. - 2000. - Vol. 28, №3. - P. 760 - 764.
176. Siobal, M. S. Monitoring exhaled carbon dioxide [Text] / M. S. Siobal // *Respiratory Care*. - 2016. - Vol. 61, №10. - P. 1397 - 1416.
177. Small airway diseases and immune deficiency [Text] / P. R. Burgel [et al.] // *Revue des Maladies Respiratoires*. - 2016. - Vol. 33, №2. - P. 145 - 155.
178. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction [Text] / T. Perez [et al.] // *Respiratory Medicine*. - 2013. - Vol. 107, №1. - P. 1667 - 1674.
179. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview [Text] / P. R. Burgel [et al.] // *European Respiratory Review*. - 2013. - Vol. 22, №128. - P. 131 - 147.
180. Spirometer Spiroscout, information about products [Electronic recurs] // Ganshorn, medizin electronic. - URL: <http://ganshorn.de/> (date of access 13.12.2016).
181. Spirometry and volumetric capnography in lung function assessment of obese and normal-weight individuals without asthma [Electronic resource] / M. S. Ferreira [et al.] // *Jornal de Pediatria*. - 2017. - URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755717303030> (date of access 19.04.2017).
182. Spirometry in primary care [Text] / A. L. Coates [et al.] // *Canadian Respiratory Journal*. - 2013. - Vol. 20, №1. - P. 13 - 21.
183. Spirometry - induced bronchial obstruction [Text] / F. Gimeno [et al.] // *The American review of respiratory disease*. - 1972. - Vol. 105. - P. 68 - 74.

184. Standardisation of spirometry [Text] / M.R. Miller [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2005. - Vol. 26, №2. - P. 319 - 338.
185. Suarez-Sipmann, F. Volumetric capnography: the time has come [Text] / F. Suarez-Sipmann, S. H. Bohm, G. Tusman // *Current Opinion in Critical Care*. - 2014. - Vol. 20, №3. - P. 333 - 339.
186. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective [Electronic recurs] / H. Pinnock [et al.] // *BMC Medicine*. - 2017. - Vol. 15. - URL: [https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0823-7](https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0823-7) (date of access: 17.03.2017).
187. Tang, Y. Systematic errors and susceptibility to noise of four methods for calculating anatomical dead space from the CO₂ expirogram [Text] / M. J. Turner, A. B. Baker, Y. Tang // *British Journal of Anesthesia*. - 2007. - Vol. 98. - P. 828 - 834.
188. Targeted therapy for older patients with uncontrolled severe asthma: current and future prospects [Text] / E. W. de Roos [et al.] // *Drugs and Aging*. - 2016. - Vol. 33, №9. - P. 619 - 628.
189. The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects [Text] / G. S. Qi [et al.] // *Lung*. - 2014. - Vol. 192, №5. - P. 661 - 668.
190. The association between small airway obstruction and emphysema phenotypes in COPD [Text] / W.D. Kim [et al.] // *Chest*. - 2007. - Vol. 131, №5. - P. 1372 - 1378.
191. The asthma index: a continuous variable to characterize exacerbations of asthma [Text] / R.L. Sorkness [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2008. - Vol. 122, №4. - P. 838 - 840.
192. The concept of dead space with special reference to the single breath test for carbon dioxide [Text] / R. Fletcher [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. - 1981. - Vol. 53. - P.77 - 88.

193. The effects of cardiac output and pulmonary arterial hypertension on volumetric capnography derived-variables during normoxia and hypoxia [Text] / M. Mosing [et al.] // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. - 2015. - Vol. 29, №1. - P. 187 - 196.
194. The effects of lung recruitment on the Phase III slope of volumetric capnography in morbidly obese patients [Text] / S. H. Böhm [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. - 2009. - Vol. 109, №1. - P. 151 - 159.
195. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV1? [Text] / N. Scichilone [et al.] // *Allergy*. - 2009. - Vol. 64, № 11. - P. 1563 - 1569.
196. The significance of volumetric capnography in assessment of asthmatic acute exacerbation staging [Text] / J. M. Liu [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. - 2008. - Vol. 31, №3. - P. 186 - 190.
197. Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the volumetric capnography [Text] / M. M. Moreira [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. - 2010. - Vol. 95, №4. - P. e97 - e99.
198. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma [Text] / S. Balzar [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2002. - Vol. 20, №2. - P. 254 - 259.
199. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma [Text] / van den Berge M. [et al.] // *Allergy*. - 2013. - Vol. 68, №1. - P. 16 - 26.
200. Tusman, G. Rationale of dead space measurement by volumetric capnography [Text] / G. Tusman, F. S. Sipmann, S. H. Bohm // *Anesthesia and Analgesia*. - 2012. - Vol. 114, №4. - P. 866 - 874.
201. Tyndall, J. Heat. A Mode of Motion [Text] / J. Tyndall. - 3th ed. - London: Longmans, Green, and Co, 1875. - 556 p.

202. Unevenness of ventilation assessed by the expired CO₂ gas volume versus V(T) curve in asthmatic patients [Text] / N.G. Koulouris [et al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. - 2004. - Vol. 140. - P. 293 - 300.
203. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey [Text] / P. Demoly [et al.] // *European Respiratory Review*. - 2010. - Vol. 19, №116. - P. 150 - 157.
204. Use of volumetric capnography in submaximal exercise test: What did we learn? [Electronic recurs] / P. Parazzi [et al.] // *Genetic Syndromes & Gene Therapy*. - 2016. - Vol. 7. - URL: <https://www.omicsonline.org/open-access/use-of-volumetric-capnography-in-submaximal-exercise-test-what-did-we-learn-2157-7412-1000289.php?aid=69199> (date of access 24.02.2016).
205. Verbank, S. Model simulations of gas mixing and ventilation distribution in the human lung [Text] / S. Verbank, M. Paiva // *Journal of Applied Physiology*. - 1990. - Vol. 69. - P. 2269 - 2279.
206. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging [Text] / P. V. Romero [et al.] // *International Journal of COPD*. - 2007. - Vol.2, №3. - P. 381 - 391.
207. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism [Text] / F. Verschuren [et al.] // *Intensive Care Medicine*. - 2004. - Vol. 30. - P. 2129 - 2132.
208. Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department [Text] / F. Verschuren [et al.] // *Chest*. - 2004. - Vol. 125. - P. 841 - 850.
209. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients [Text] / M.Â. Ribeiro [et al.] // *Jornal de Pediatria*. - 2012. - Vol. 88, №6. - P. 509 - 517.
210. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases [Text] / L. Veronez [et al.] // *International Journal of COPD*. - 2014. - Vol. 9. - P. 983 - 989.

211. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis lung [Text] / L. Veronez [et al.] // *Lung*. - 2010. - Vol. 188, № 3. - P. 263 - 268.
212. Volumetric capnography in children: influence of growth on the alveolar plateau slope [Text] / R. S. Ream [et al.] // *Anesthesiology*. - 1995. - Vol. 82. - P. 64 - 73.
213. Volumetric capnography in distinct phenotypes of COPD patients [Text] / M. C. Pereira [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2016. - Vol. 48. - P. 983 - 989.
214. Volumetric capnography in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure [Text] / L. Blanch [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 1999. - Vol. 13, №5. - P. 1048 - 1054.
215. Volumetric capnography in the exclusion of pulmonary embolism at the emergency department: a pilot study [Text] / T.M. Fabius [et al.] // *Journal of Breath Research*. - 2016. - Vol. 10, №4. - P. 046016. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Volumetric+capnography+in+the+exclusion+of+pulmonary+embolism+at+the+emergency+department%3A+a+pilot+study>.
216. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma [Text] / C. C. Almeida [et al.] // *Jornal de Pediatria*. - 2011. - Vol. 87, №2. - P. 163 - 168.
217. Volumetric capnography: In the diagnostic work-up of chronic thromboembolic disease [Text] / M. M. Moreira [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. - 2010. - Vol. 6. - P. 317 - 319.
218. Volumetric capnography: lessons from the past and current clinical applications [Electronic resurs] / S. Verscheure [et al.] // *Critical Care*. - 2016. - Vol. 20. - URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1377-3> (date of access: 23.06.2016).

219. Volumetric capnography in infants with bronchopulmonary dysplasia [Text] / S. Fouzast [et al] // Journal of Pediatrics. - 2014. - Vol. 164, № 2. - P. 283 - 288.
220. Volumetric or time-based capnography for excluding pulmonary embolism in outpatients? [Text] / F. Verschuren [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 2010. - Vol. 8, №1. - P. 60 - 67.
221. Wenzel, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches [Text] / S. E. Wenzel // Nature Medicine. - 2012. - Vol. 18, №5. - P. 716 - 725.
222. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale [Text] / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatrica Scandinavica. - 1984. - Vol. 67, №6. - P. 361 - 370.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Опросник АСQ-5 [4]

Вопросы	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
1. В среднем за последнюю неделю как часто вы просыпались ночью из-за приступа БА?	Никогда	Почти никогда	Очень редко	Несколько раз	Много раз	Очень много раз	Не могу спать из-за БА
2. В среднем за последнюю неделю насколько выраженными были симптомы БА при пробуждении утром?	Отсутствие симптомов	Очень легкие симптомы	Легкие симптомы	Умеренные симптомы	Достаточно тяжелые симптомы	Тяжелые симптомы	Очень тяжелые симптомы
3. В общем за последнюю неделю насколько вы были ограничены в повседневной деятельности из-за БА?	Совсем не ограничен	Ограничен совсем незначительно	Слегка ограничен	Ограничен умеренно	Очень ограничен	Чрезвычайно ограничен	Полностью ограничен
4. В общем за последнюю неделю опишите степень одышки, связанной с БА?	Отсутствует	Очень небольшая	Небольшая	Умеренная	Достаточно выраженная	Значительная	Очень выраженная
5. В общем за последнюю неделю сколько времени вы испытывали затруднение дыхания?	Нисколько	Практически не испытывал	Небольшой период времени	Умеренное количество времени	Большое количество времени	Большую часть времени	Все время

Примечание: все баллы суммируются, затем сумма делится на число вопросов (5), т. о. общий индекс может быть равен от 0 до 6.

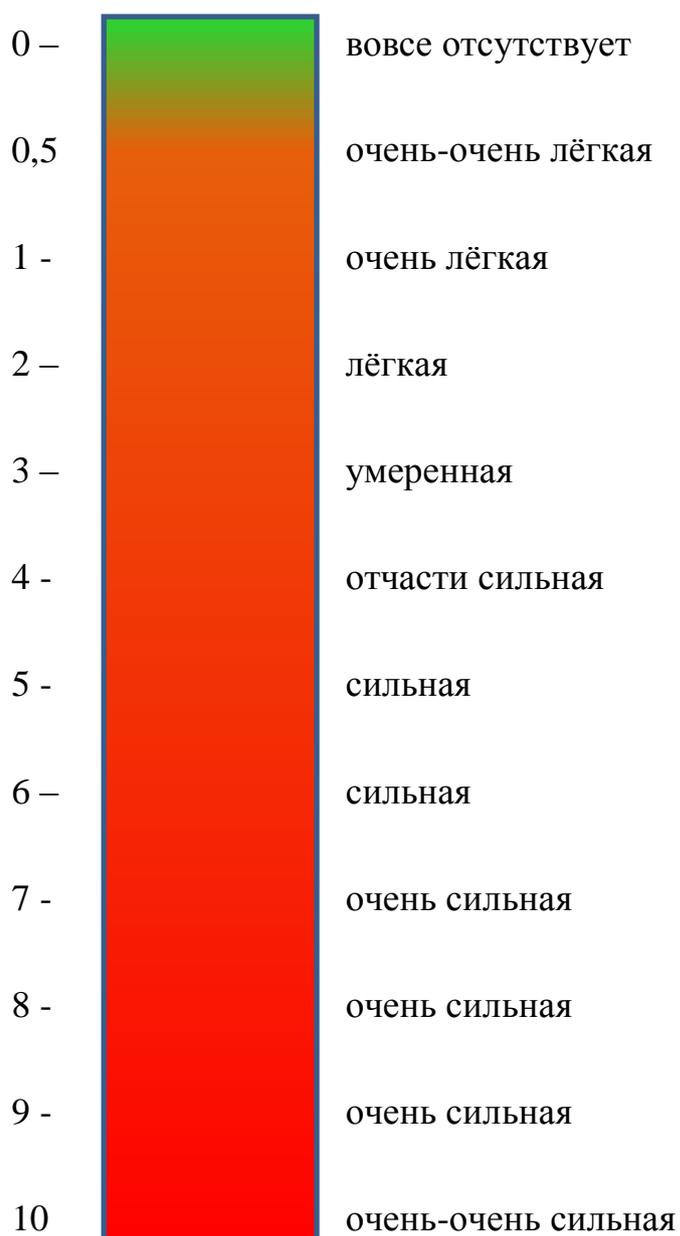
Оценка одышки по шкале (mMRC)

(Medical Research Council Dyspnea Scale) [66]

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

Шкала Борга [66]

Уровень одышки:



Бальная шкала оценки кашля [38]**Дневной кашель (баллы)**

0 – нет кашля.

1 – единичные кашлевые толчки.

2 – редкий кашель в течение дня

3 – частый кашель, не влияющий на дневную активность.

4 – частый кашель, снижающий дневную активность.

5 – тяжёлый кашель, при котором невозможна обычная активность.

Ночной кашель (баллы)

0 – нет кашля.

1 – кашель, не прерывающий сон

2 – кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2-х раз.

3 – кашель, приводящий к прерыванию сна более 2-х раз.

4 – частое прерывание сна из-за кашля.

5 – кашель, не дающий возможности заснуть.

ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS) [222]

<p><u>Т.</u> Я испытываю напряженность, мне не по себе</p> <p><input type="checkbox"/> 3 все время</p> <p><input type="checkbox"/> 2 часто</p> <p><input type="checkbox"/> 1 время от времени</p> <p><input type="checkbox"/> 0 совсем не испытываю</p>	<p><u>Д.</u> Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</p> <p><input type="checkbox"/> 3 практически все время</p> <p><input type="checkbox"/> 2 часто</p> <p><input type="checkbox"/> 1 иногда</p> <p><input type="checkbox"/> 0 совсем нет</p>
<p><u>Т.</u> Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</p> <p><input type="checkbox"/> 0 совсем не испытываю</p> <p><input type="checkbox"/> 1 иногда</p> <p><input type="checkbox"/> 2 часто</p> <p><input type="checkbox"/> 3 очень часто</p>	<p><u>Д.</u> То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство</p> <p><input type="checkbox"/> 0 определенно, это так</p> <p><input type="checkbox"/> 1 наверное, это так</p> <p><input type="checkbox"/> 2 лишь в очень малой степени это так</p> <p><input type="checkbox"/> 3 это совсем не так</p>
<p><u>Т.</u> Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться</p> <p><input type="checkbox"/> 3 определенно, это так, и страх очень сильный</p> <p><input type="checkbox"/> 2 да, это так, но страх не очень сильный</p> <p><input type="checkbox"/> 1 иногда, но это меня не беспокоит</p> <p><input type="checkbox"/> 0 совсем не испытываю</p>	<p><u>Д.</u> Я не слежу за своей внешностью</p> <p><input type="checkbox"/> 3 определенно, это так</p> <p><input type="checkbox"/> 2 я не уделяю этому столько времени, сколько нужно</p> <p><input type="checkbox"/> 1 может быть, я стал меньше уделять этому внимания</p> <p><input type="checkbox"/> 0 я слежу за собой так же, как и раньше.</p>
<p><u>Т.</u> Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться</p> <p><input type="checkbox"/> 3 определенно, это так</p> <p><input type="checkbox"/> 2 наверное, это так</p> <p><input type="checkbox"/> 1 лишь в некоторой степени это так</p> <p><input type="checkbox"/> 0 совсем не испытываю</p>	<p><u>Д.</u> Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</p> <p><input type="checkbox"/> 0 определенно, это так</p> <p><input type="checkbox"/> 1 наверное, это так</p> <p><input type="checkbox"/> 2 лишь в очень малой степени это так</p> <p><input type="checkbox"/> 3 совсем не способен</p>

<p><u>Т.</u> <i>Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</i></p> <p><input type="checkbox"/> 3 постоянно</p> <p><input type="checkbox"/> 2 большую часть времени</p> <p><input type="checkbox"/> 1 время от времени и не так часто</p> <p><input type="checkbox"/> 0 только иногда</p>	<p><u>Д.</u> <i>Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</i></p> <p><input type="checkbox"/> 0 точно так же, как и обычно</p> <p><input type="checkbox"/> 1 да, но не в той степени, как раньше</p> <p><input type="checkbox"/> 2 значительно меньше, чем обычно</p> <p><input type="checkbox"/> 3 совсем так не считаю</p>
<p><u>Т.</u> <i>У меня бывает внезапное чувство паники</i></p> <p><input type="checkbox"/> 3 очень часто</p> <p><input type="checkbox"/> 2 довольно часто</p> <p><input type="checkbox"/> 1 не так уж часто</p> <p><input type="checkbox"/> 0 совсем не бывает</p>	<p><u>Д.</u> <i>Я испытываю бодрость</i></p> <p><input type="checkbox"/> 3 совсем не испытываю</p> <p><input type="checkbox"/> 2 очень редко</p> <p><input type="checkbox"/> 1 иногда</p> <p><input type="checkbox"/> 0 практически все время</p>
<p><u>Т.</u> <i>Я легко могу сесть и расслабиться</i></p> <p><input type="checkbox"/> 0 всегда</p> <p><input type="checkbox"/> 1 наверное, это так</p> <p><input type="checkbox"/> 2 лишь изредка это так</p> <p><input type="checkbox"/> 3 совсем не могу</p>	<p><u>Д.</u> <i>Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы</i></p> <p><input type="checkbox"/> 0 часто</p> <p><input type="checkbox"/> 1 иногда</p> <p><input type="checkbox"/> 2 редко</p> <p><input type="checkbox"/> 3 очень редко</p>

0-7 баллов - «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)

8-10 баллов - «субклинически выраженная тревога/депрессия»

11 баллов и выше - «клинически выраженная тревога/депрессия»