

© БЫСТРОВА С.Г., 2022

УДК 616.24-073.173

Быстрова С.Г.^{1,2}

Особенности определения диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода при муковисцидозе у детей

¹ФГАОУ ВО «Первый медицинский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия;²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

В обзоре представлены современные данные о применении анализа диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода у детей с муковисцидозом (МВ). Представлены характеристики теста диффузионной способности лёгких у детей и взрослых с различными формами патологии, а также описаны противоречивые данные использования этого теста у больных МВ разного возраста. Обсуждается целесообразность применения анализа диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода у больных МВ, его информативность, трудности проведения теста у детей и сложности оценки данных в зависимости от течения заболевания. Автор рекомендует шире использовать в клинической диагностике МВ такие показатели, как трансфер-фактор, альвеолярный объём и их соотношение, определяемые при тесте диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода, у больных МВ.

Ключевые слова: диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода; трансфер-фактор; альвеолярный объём; муковисцидоз; дети

Для цитирования: Быстрова С.Г. Особенности определения диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 350–356. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-350-356>

Для корреспонденции: Быстрова Серафима Григорьевна, аспирант каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); лаборант лаб. редких наследственных болезней у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, cerafima.bystrova@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.08.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Serafima G. Bystrova^{1,2}

Features of determining the diffusion capacity of the lungs by carbon monoxide in cystic fibrosis children

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;²National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation

The article presents current literature data from English-language (search made in PubMed) and Russian-language (search made in eLibrary) sources about the method for measurement of the lung diffusing capacity for carbon monoxide in children with cystic fibrosis (CF). This review presents the general characteristics of this test in children and adults with various diseases, and also describes the conflicting results of studies using this method in CF patients of various ages and disease severity. The expediency, the informativeness, and difficulties of evaluation and interpretation of the test's results, depending on the age and course of the disease of patients, are discussed. The author concludes that further research of interpretation of indicators determined during the test of the lung diffusing capacity for carbon monoxide, such as the transfer factor, alveolar volume, and their ratio in CF children is necessary.

Keywords: diffusing capacity of the lungs; transfer factor for carbon monoxide; alveolar volume; cystic fibrosis; children

For citation: Bystrova S.G. Features of determining the diffusion capacity of the lungs by carbon monoxide in cystic fibrosis children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 350–356. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-350-356>

For correspondence: Serafima G. Bystrova, MD, PhD student in the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), assistant in the Laboratory of childhood rare genetic diseases, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, cerafima.bystrova@yandex.ru

Information about the author:

Bystrova S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3037-9384>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received: August 24, 2022
Accepted: September 20, 2022
Published: October 31, 2022

Мукновисцидоз (МВ), или кистозный фиброз — моногенное, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, которое без соответствующей терапии может привести к раннему летальному исходу [1, 2]. Это полисистемное заболевание характеризуется кистозным перерождением поджелудочной железы, поражением желёз кишечника и дыхательной системы из-за закупорки их выводящих протоков вязким секретом вследствие нарушений работы хлорных каналов мембран эпителиальных клеток. Эти нарушения вызваны мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости МВ (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — *CFTR*). Дефект гена *CFTR* был впервые описан в 1989 г., и с тех пор был достигнут значительный прогресс в понимании того, каким образом мутации *CFTR* вызывают симптомы заболевания и как с этим можно справиться патогенетически и симптоматически [3, 4]. В базе The Human Gene Mutation Database представлено описание около 2000 мутаций гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка *CFTR* и его транспорту. *CFTR* в основном функционирует как хлоридный канал, который транспортирует ионы хлора через апикальную мембрану эпителиальных клеток, но имеет и другие функции, включая секрецию бикарбоната и ингибирование транспорта натрия, которые важны для патофизиологии *CFTR*. Мутации в *CFTR* группируются в классы, отражающие их функциональные последствия. Те из них, которые приводят к потере экспрессии *CFTR* на поверхности клетки или потере её функции, как правило, являются тяжёлыми мутациями, фенотипически проявляющимися как тяжёлой патологией лёгких, так и тяжёлой недостаточностью поджелудочной железы. Мутации с остаточной функцией *CFTR* часто сопровождаются сохранной функцией поджелудочной железы [4].

Частота МВ в различных популяциях и этнических группах варьирует, составляя в среднем 1:2–4,5 тыс. новорождённых в европейских странах. Распространённость этой формы патологии в России ниже, чем в европейских странах, и, по данным Регистра на 2020 г., составляет 2,5 на 100 тыс. населения [5].

Самым значимым в истории МВ стало внедрение таргетной фармакотерапии, которая направлена на восстановление структуры и функции белка *CFTR*. В настоящее время в клинической практике применяются 4 таргетных препарата (*CFTR*-модуляторов) для терапии МВ, из них ивакафтор+лумакафтор зарегистрирован в России в 2020 г. [6]. С учётом такого прогресса в лечении МВ возникла необходимость расширить методы оценки функции лёгких у пациентов с МВ разного возраста. По достижении возраста 5–6 лет дети способны выполнять различные дыхательные маневры, становится возможным проведение спирометрии, бодиплетизмографии и других методов исследования [7]. Существует ряд

стандартных методов анализа функции внешнего дыхания (ФВД) у детей с МВ в возрасте до 6 лет, например, метод вымывания инертного газа при множественном дыхании [8]. У больных МВ могут выявляться обструктивные, рестриктивные или комбинированные нарушения вентиляции (в зависимости от объёма и характера поражения бронхиального дерева) [9]. Отмечено, что нарушения ФВД по обструктивному типу наблюдаются у всех детей с тяжёлым течением МВ [10].

Определение диффузионной способности лёгких (ДСЛ) — информативный метод функционального исследования респираторной системы, позволяющий оценить газотранспортную (газообменную) функцию лёгких, занимающий второе место по значимости и распространённости после спирометрии. ДСЛ отражает прохождение кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану [11]. В свою очередь, анализ ДСЛ в клинике редко применяется у больных МВ, т.к. его значение в диагностике нарушений функции лёгких неоднозначно [12].

Анализ ДСЛ по монооксиду углерода (ДСЛ_{CO}) позволяет количественно определять ДСЛ и соотношение ДСЛ/АО, которое является отношением величины диффузионной способности лёгких к уровню альвеолярного объёма (АО) и позволяет оценивать газотранспортную способность единицы АО [13]. В свою очередь, АО — это показатель, который также определяется в ходе анализа ДСЛ при помощи индикаторного газа. Поскольку транспорт газов происходит в респираторной зоне лёгких, нарушения в этом звене системы дыхания можно выявить с помощью определения ДСЛ.

Транспорт кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану зависит от трех факторов: площади альвеолярно-капиллярной мембраны (*A*), состоящей из альвеолярной и капиллярной стенки (прямая связь с трансфер-фактором); толщины альвеолярно-капиллярной мембраны (*T*) (обратная связь); а также градиента парциального давления кислорода (ΔP_{O_2}) между альвеолярным воздухом и венозной кровью лёгочных артерий, которые представлены в формуле: $ДСЛ_{CO} = A \times \Delta P_{O_2} / T$ [14].

К внелёгочным причинам снижения ДСЛ_{CO}, помимо слабости дыхательных мышц и выраженной деформации грудной клетки, относится анемия, при которой величина ДСЛ будет снижена за счёт уменьшения площади поверхности для газообмена, т.к. уменьшена концентрация гемоглобина в крови лёгочных капилляров [15]. Таким образом, если провести перерасчёт измеренной величины ДСЛ_{CO} на нормальную концентрацию гемоглобина, то скорректированная величина ДСЛ_{CO} будет нормальной.

Оценить транспорт кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану технически трудно. Это обусловлено тем, что в венозной крови определяются достаточно большие концентрации кислорода и углекислого газа.

При этом анализ переноса оксида углерода (СО) гораздо легче и точно отражает транспорт кислорода, поскольку сродство гемоглобина с СО в 210 раз выше по сравнению с кислородом, а концентрация СО в венозной крови ничтожна и его захват в меньшей степени зависит от сердечного выброса [15]. F.J. Roughton и соавт. предложили метод расчёта двух главных составляющих ДСЛ (диффузии через лёгочную мембрану и объёма капиллярного русла лёгких) с использованием метода определения ДСЛ_{СО} с задержкой дыхания на 10 с, для которого требовались два дыхательных маневра при двух разных давлениях кислорода [16]. Стандартизованный метод исследования ДСЛ_{СО} и определения АО был предложен С. Ogilvie и соавт. [17]. При диагностике однократный вдох монооксида углерода (СО) с задержкой дыхания на 5 или 10 с является часто используемым методом [18]. При этом определяется степень уменьшения в выдыхаемом воздухе концентрации СО, отражающая его перенос в кровь. При анализе ДСЛ_{СО} или трансфер-фактора угарного газа методом однократного вдоха с задержкой дыхания на 10 с используется газовая смесь, содержащая СО (0,25–0,30%), инертный газ (метан или гелий 8,9–10,0%) и синтетический воздух (21% кислорода). Метан обычно применяется в системах с газоанализаторами быстрого реагирования (RGA); его диффузия в газовой среде ближе к СО, но он имеет более высокую растворимость в жидкостях, чем гелий [19]. Инертный газ используется для расчёта АО, который представляет собой объём воздуха в альвеолярном пространстве (тот, который диффундирует).

Перенос газов через альвеолярно-капиллярную мембрану зависит от возрастания лёгочного кровотока, поэтому перед проведением анализа следует исключить все влияющие на это факторы. Пациенты должны находиться в состоянии покоя в течение как минимум 10 мин, не принимать пищу в течение 3 ч до исследования, а также необходимо отменить ингаляции кислорода (если это невозможно — указать время их проведения и концентрацию вдыхаемого кислорода). До анализа ДСЛ необходимо зарегистрировать жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ) в спокойном состоянии. Форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), полученная во время спирометрии, считалась эквивалентной ЖЕЛ, поскольку было показано, что ФЖЕЛ существенно не отличается от ЖЕЛ у здоровых людей [20, 21]. Недостаточно глубокий вдох тестового газа (меньше значения ЖЕЛ для данного больного) оказывает влияние на потребление СО в зависимости от того, было ли это результатом недостаточно глубокого предшествующего выдоха до уровня остаточного объёма лёгких или недостаточно глубокого вдоха от этого уровня (манёвр выполнен на уровне или ниже общей ёмкости лёгких соответственно) [22]. В первом случае расчёт АО и ДСЛ_{СО} будет точно соответствовать лёгочным объёмам пациента и отражать потребление СО лёгкими на уровне общей ёмкости лёгких, а во втором случае АО будет снижен, что исказит значение ДСЛ_{СО}. Важно, чтобы вдыхаемый объём тестового газа (V1) был как можно ближе к ранее измеренной ЖЕЛ. Показано, что при измерении ДСЛ_{СО} объём вдоха (V1) должен составлять около 90% ЖЕЛ [23]. Также отмечено, что V1 можно повысить, увеличив до 12 с время выдоха перед вдыханием тестового газа. Однако манёвр может ока-

заться приемлемым и при V1, составляющем 85% от наибольшей ЖЕЛ, если АО отличается от наибольшего АО во всех приемлемых маневрах ДСЛ_{СО} не более чем на 200 мл, или 5% (по наибольшему значению). Вдох должен быть быстрым, т.к. при расчёте ДСЛ_{СО} предполагается мгновенное наполнение лёгких, а при медленном наполнении лёгких уменьшается время, в течение которого лёгкие находятся в состоянии полного вдоха, что приводит к уменьшению потребления СО. При разных методиках, отличающихся по длительности сбора образца выдыхаемого газа при разной скорости наполнения и опорожнения лёгких, скорость вдоха тестового газа должна быть достаточно быстрой, чтобы пациент вдохнул 85% V1 менее чем за 4 с. В противном случае это необходимо отметить в протоколе исследования [24].

Для оценки ДСЛ пациенту необходимо подробно объяснить весь ход манёвра однократного вдоха с задержкой дыхания, а затем все действия пациент выполняет по команде врача: надевает на нос зажим, берет загубник в рот, плотно сжимает его губами, так, чтобы язык находился под загубником, и дышит спокойно. После нескольких дыхательных циклов комнатным воздухом, когда установится стабильное дыхание, пациент по команде врача спокойно выдыхает весь воздух до уровня остаточного объёма лёгких, затем по команде врача делает максимально глубокий резкий вдох газовой смеси до уровня общей ёмкости лёгких, который определяется программой автоматически при условии регистрации спокойной ЖЕЛ, задерживает дыхание на 8–10 с, плотно сжимая зубами и губами загубник, чтобы избежать утечки воздуха (в это время врач отсчитывает время задержки), после чего по команде врача выполняет резкий полный выдох [13, 14]. В классических системах время выдоха для сбора пробы не должно превышать 4 с. У пациентов, у которых выдох для получения необходимой порции альвеолярного газа занимает большее время, это также следует указать в протоколе исследования. В RGA выдох должен продолжаться до достижения остаточного объёма лёгких с максимальным временем выдоха 12 с, что позволяет при анализе данных для RGA измерять АО более точно [15]. «Мёртвое» пространство (не подвергшееся диффузии) зависит как от «мёртвого» пространства в системе (оно должно быть меньше 100 мл), которое нам известно, так и от анатомического «мёртвого» пространства (части объёма, не участвующей в газообмене и включающей в себя объём дыхательных путей и объём неперфузируемых альвеол) — 2,2 мл/кг массы тела.

АО рассчитывают по формуле:

$$AO = (FI_{gas}) / (FA_{gas}) \times (VI - VD_{an} - VD_{ins}),$$

где FI_{gas} — инспираторная доля инертного газа (метан или гелий); FA_{gas} — альвеолярная фракция инертного газа; VI — объём вдоха; VD_{ins} — «мёртвое» пространство аппарата исследования (обычно составляет 130 мл); VD_{an} — анатомическое «мёртвое» пространство, рассчитываемое по формуле Котеса 1993 г. как $VD_{an} = 2,2 \text{ мл/кг} \times \text{вес в кг}$ [24, 25].

Взаимосвязь между объёмом лёгких и поглощением СО сложна, и в исследованиях, в которых изучалось влияние снижения VI (следовательно, АО), показано, что эта взаимосвязь нелинейная и, безусловно, < 1:1 (т.е. снижение ДСЛ_{СО} намного меньше, чем снижение объёма

лёгких) [19, 21]. Это связано с тем, что спадение и расправление альвеол и изменение объёма капилляров, связанное с изменением объёма лёгких, не сопровождаются эквивалентными изменениями $ДСЛ_{CO}$ [26]. В классических системах необходимо «отбросить» объём мёртвого пространства, который должен составлять 0,75–1,0 л, при этом, если ЖЕЛ пациента составляет < 2,0 л, этот объём можно уменьшить до 0,5 л. Продолжительность сбора образца (объём образца — это объем газа, собранный после задержки дыхания и используемый для анализа альвеолярных концентраций CO и индикаторного газа) влияет на измерение времени задержки дыхания. Для систем сбора образца «в мешок» необходим большой объём образца (0,5–1,0 л). У больных с ЖЕЛ менее 1 л можно использовать объём образца менее 0,5 л, если подтвердить, что газ из VD не попал в пробу. В системах с RGA точку вымывания газа из VD можно определить по концентрации выдыхаемого индикаторного газа. Этот процесс можно автоматизировать, но для визуального определения точки вымывания VD концентрация индикаторного газа должна быть отражена на кривой концентрация–объем, т.к. определение точки вымывания VD с использованием кривой концентрации относительно времени ненадёжно из-за достаточно высокой скорости потока в начале выдоха. Если оператор меняет точку сбора образца, это необходимо отметить в результатах теста. При использовании RGA концентрации CO и индикаторного газа рассчитываются в виртуальном образце альвеолярного газа. Надёжным считается образец объёмом 200 мл, при этом можно использовать виртуальные образцы газа объёмом 85–500 мл [27]. Интервалы между манёврами в классических системах должны быть не менее 4 мин для достаточного удаления тестового газа из лёгких, а для больных с бронхиальной обструкцией требуется более длительный период (10 мин). В системах с RGA выдыхаемый газ можно мониторировать сразу, как только пациент начинает дышать через мундштук перед ингаляцией тестового газа [28]. Если перед этим выполнен хотя бы 1 манёвр, информация об индикаторном газе, собранном в конце выдоха, покажет, закончилось ли вымывание (у некоторых пациентов требуется менее 4 мин) [29]. Исследование $ДСЛ_{CO}$ нередко выполняется непосредственно после ингаляции сальбутамола в промежутке между пре- и постбронходилатационными манёврами спирометрии. Не выявлено значимого влияния сальбутамола в дозах менее 1000 мкг на величину $ДСЛ_{CO}$ у больных хронической обструктивной болезнью лёгких, возможно, в связи с этим отсутствуют рекомендации против применения бронхолитических препаратов перед измерением $ДСЛ_{CO}$ [30]. Спирометрия является разновидностью нагрузки, которая может влиять на величину $ДСЛ_{CO}$. У детей на повышение $ДСЛ_{CO}$ в покое влияют активные занятия плаванием [31, 32].

При анализе ДСО важно выделять следующие критерии: **критерии правильно выполненного манёвра (критерии приемлемости):** $VI \geq 90\%$ от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании либо $VI \geq 85\%$ от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании, если АО не отличается на ≥ 200 мл, или 5% (в зависимости от того, что больше) от наибольшего АО в других приемлемых манёврах. 85% VI тестового газа пациент вдохнул менее чем за 4 с. Стабильная задержка дыхания — в течение

10 ± 2 с без признаков утечки или манёвров Мюллера или Вальсальвы. Сбор образца альвеолярного газа не должен занимать более 4 с от начала выдоха. В RGA сбор виртуального образца должен начаться после того, как полностью завершится вымывание VD; **критерии повторяемости:** получены как минимум 2 приемлемых манёвра, отличающиеся друг от друга не более чем на 2 мл/мин/мм рт. ст. (0,67 ммоль/мин/кПа) [33, 34].

Следовательно, показатель $ДСЛ_{CO}$ является информативным при условии соблюдения рекомендаций по проведению и интерпретации данных анализа $ДСЛ$. В педиатрической практике существуют трудности воспроизводимости теста: детский возраст пациента, неспособность сотрудничать в момент проведения теста, непонимание команд врача, нередко тяжёлое состояние больного. Учитывая патогенез МВ и морфофункциональные изменения в лёгких у таких больных, оценка газообменной функции респираторной системы при МВ необходима [35–37]. Однако данных об использовании анализа $ДСЛ_{CO}$ для оценки ФВД у детей с МВ недостаточно.

Определение $ДСЛ_{CO}$ у здоровых детей представляется необходимым в связи с тем, что отсутствуют международные должные значения $ДСЛ_{CO}$. Имеются отдельные публикации прогнозируемых значений $ДСЛ_{CO}$ без поправки на АО [38, 39].

Установлено, что $ДСЛ_{CO}$ у детей увеличивается пропорционально росту, весу и возрасту, но уменьшается при поправке на АО ($ДСЛ_{CO}/АО$). В свою очередь, АО постепенно увеличивался с ростом, а $ДСЛ_{CO}$ параллельно увеличивался с возраста 12–13 лет до 15–16 лет [40, 41]. При этом «тяжёлые» патогенные варианты CFTR негативно влияют на показатели ФВД детей всех возрастных групп, а при «мягких» генотипах у пациентов в возрасте 15–18 лет эти показатели выше, чем у детей в возрасте 11–14 лет [42].

Анализ $ДСЛ_{CO}$ у детей с различными формами патологии показал, что уровень $ДСЛ_{CO}$ с поправкой на гемоглобин (%) был существенно уменьшен у детей с серповидно-клеточной анемией и коррелировал с тяжестью заболевания [43, 44]. У подростков, родившихся недоношенными, стандартизированный по возрасту, полу и росту показатель $ДСЛ_{CO}$ был уменьшен по сравнению с пациентами, родившимися в срок, и оставался таким в период полового созревания до совершеннолетия, тогда как АО был одинаковым в сравниваемых группах [45]. У больных сахарным диабетом с плохим гликемическим контролем (уровень гликированного гемоглобина более 8%) выявлены сопоставимые показатели спирометрии (коррелировавшие только с возрастом дебюта диабета), но существенно более низкие значения $ДСЛ_{CO}/АО$ (коррелировавшие с уровнем гликированного гемоглобина), чем у больных СД с хорошим гликемическим контролем и здоровых детей [46]. У больных 6–17 лет с хроническими респираторными симптомами, ассоциированными с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, установлено, что показатели спирометрии были ниже в группе детей с бронхиальной астмой, а $ДСЛ_{CO}$ — у детей с ларингитом [47]. При астме наблюдается более высокая $ДСЛ$ (65–151% от ожидаемого потока) [34]. Показано, что соотношение $ДСЛ_{CO}/АО$ находится в пределах нормы у пациентов с обструктивными заболеваниями

лёгких и синдромом перекрёста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких, что может приводить к ошибкам в интерпретации теста. Коррекция ДСЛ_{CO} с помощью АО не может надёжно исключить наличие эмфиземы и/или паренхиматозного заболевания лёгких [40, 42]. Изолированное низкое значение ДСЛ_{CO} при нормальных показателях спирометрии и объёмов лёгких может указывать на наличие эмфиземы, но нормальное значение ДСЛ_{CO} не позволяет исключить эмфизему. Следует дифференцировать формы патологии, а именно бронхиальную астму, ожирение, полицитемию и шунты «слева направо», которые часто связаны с повышенным или высоким значением ДСЛ_{CO}, т.е. более 140% от ожидаемого, хотя отмечено, что и это значение не является общепринятым референсным значением верхней границы нормы [38]. Значения ДСЛ_{CO} у больных БА чаще находятся в пределах нормы либо повышены в зависимости от различных факторов. У астматиков наблюдается повышение ДСЛ_{CO} из-за увеличения объёма лёгочной крови и отрицательного внутригрудного давления, возникающего после быстрых вдохов [42].

Коэффициент переноса СО является прямым измерением константы скорости альвеолярного поглощения СО при задержке дыхания при измерении на одном дыхании и не содержит информации об АО, а на ДСЛ_{CO} влияют два независимых друг от друга параметра — константа скорости альвеолярного поглощения и АО. В свою очередь, измерение ДСЛ_{CO}, предположительно, может отражать процесс ремоделирования стенки дыхательных путей и сосудов [42]. При ювенильном идиопатическом артрите без клинических признаков лёгочной патологии было отмечено значительное снижение ДСЛ_{CO}, что предполагает наличие аномалий альвеолярно-капиллярной мембраны, ассоциированных с диффузной сосудистой и/или паренхиматозной патологией лёгких [48, 49].

Определение ДСЛ_{CO} у больных МВ выявило сильную корреляцию между ДСЛ_{CO} и данными компьютерной томографии органов грудной клетки в баллах (по шкале Броди), чем для показателей спирометрии и бодиплетизмографии, включая стандартный показатель для мониторинга МВ — объёма формированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) [50]. У взрослых больных МВ оценка ДСЛ выявила снижение ДСЛ_{CO} и тесную корреляцию между показателями диффузионной способности лёгких и бронхиальной проходимости [51]. При обследовании пациентов с МВ после трансплантации лёгких выявлено значимое увеличение ДСЛ_{CO} через 3 мес до 65% от должного и отсутствие изменений этого показателя в течение 12 мес дальнейшего наблюдения, в свою очередь, снижение ДСЛ_{CO} лёгкой степени связывают с неполным восстановлением ЖЕЛ [52–54]. При анализе 32 детей с МВ показана тенденция к снижению ДСЛ_{CO} у больных с нарушением толерантности к глюкозе и МВ-ассоциированным сахарным диабетом по сравнению с детьми, у которых не было нарушений углеводного обмена, при этом уровень ДСЛ_{CO} был наименьшим у больных с МВ-ассоциированным сахарным диабетом [55]. При длительном наблюдении в течение 3,8 года за 53 детьми с МВ (возраст 5,8–19,5 года) установлено, что при прогрессивном снижении ОФВ₁ и ФЖЕЛ показатели ДСЛ_{CO} были повышены и/или оставались стабильными [56]. Эти данные

свидетельствуют о том, что нормальная диффузионная способность лёгких на ранней стадии МВ несколько повышена и сохраняется, несмотря на прогрессирующую обструктивную болезнь лёгких, что может быть обусловлено изменениями лёгочного и бронхиального кровообращения при МВ, связанным с уменьшением числа альвеолярных единиц и снижением их функции. Следовательно, показатель ДСЛ_{CO} в состоянии покоя пациента не подходит в качестве раннего маркера прогрессирующего ухудшения состояния лёгких у детей с МВ [57, 58]. Авторы ретроспективного поперечного исследования 74 больных МВ (средний возраст 26 ± 10 лет) с различной степенью тяжести поражения лёгких (у 76% больных была хотя бы одна тяжёлая мутация) предложили оценивать АО методом вычитания анатомического мертвого пространства из общего объёма лёгких, определяемой с помощью бодиплетизмографии, и оценивать отношение ДСЛ_{CO} к АО, рассчитанному данным способом. Этот расчётный показатель лучше коррелировал с ОФВ₁, в том числе при незначительном его снижении, т.е. на более ранней стадии МВ [12]. Следует отметить, что ещё недостаточно описаны изменения ДСЛ_{CO} при обструкции МВ и его различном течении, разных генотипах МВ у детей, а также в зависимости от состояния микробиоты лёгких [59, 60].

Таким образом, диагностическое значение определения диффузионной способности лёгких у детей с МВ ещё не определено, а трактовка результатов этого теста может быть неоднозначной. Не учитываются такие значимые факторы, как обструкция дыхательных путей, воздушные ловушки, анемия, изменения внутрилёгочного кровотока, возраст ребёнка. Проведение и интерпретация данных определения ДСЛ у детей с МВ требуют соблюдения всех рекомендаций по стандартизации с учётом особенностей больного МВ. Несмотря на то, что широко распространённые тесты (спирометрия, бодиплетизмография, компьютерная томография органов грудной клетки) позволяют комплексно оценивать состояние лёгких у больных МВ, определение ДСЛ у детей с МВ представляется необходимым в качестве индивидуального прогностического метода изменений состояния лёгочной функции при длительном лечении МВ у детей.

Литература

(1–4; 7; 10–23; 25–51; 53–56; 58–60 см. References)

- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. *Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации* – 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022.
- Кучев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31(2): 226–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>
- Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Шадрин В.В. Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет. *Пульмонология*. 2019; 29(6): 739–44. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744>
- Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А. Возможности компьютерной бронхофонографии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(5): 52–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-52-56>

24. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 2-я). *Пульмонология*. 2019; 29(3): 269–91. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291>
52. Черняк А.В., Красовский С.А., Науменко Ж.К., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Неклюдова Г.В. и др. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом после трансплантации легких. *Пульмонология*. 2017; 27(2): 206–15. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-206-215>
57. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Диагностические возможности исследования диффузионной способности легких. *Медицинский алфавит*. 2020; (25): 22–5. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-22-25>

References

1. Stanton B.F. Cystic fibrosis. *Pediatr. Clin. North Am.* 2016; 63(4): xv. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.06.002>
2. Cheney J., Vidmar S., Gailer N., Wainwright C., Douglas T.A. Health-related quality-of-life in children with cystic fibrosis aged 5-years and associations with health outcomes. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19(3): 483–91. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.02.022>
3. Wilk M.A., Braun A.T., Farrell P.M., Laxova A., Brown D.M., Holt J.M., et al. Applying whole-genome sequencing in relation to phenotype and outcomes in siblings with cystic fibrosis. *Cold Spring Harb. Mol. Case. Stud.* 2020; 6(1): 004531. <https://doi.org/10.1101/mcs.a004531>
4. Lahiri T., Hempstead S.E., Brady C., Cannon C.L., Clark K., Condren M.E., et al. Clinical practice guidelines for the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2016; 137(4): e20151784. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1784>
5. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., et al. *Register of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation – 2020 [Registru patsientov s mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii – 2020]*. Moscow: Medpraktika-M; 2022. (in Russian)
6. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondrat'eva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2021; 31(2): 226–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236> (in Russian)
7. Earnest A., Salimi F., Wainwright C.E., Bell S.C., Ruseckaitė R., Ranger T., et al. Lung function over the life course of paediatric and adult patients with cystic fibrosis from a large multi-centre registry. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 17421. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74502-1>
8. Furman E.G., Kondrat'eva E.I., Chernyak A.V., Shadrina V.V. The age-related assessment of pulmonary function in children with cystic fibrosis aged below 6 years. *Pul'monologiya*. 2019; 29(6): 739–44. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744> (in Russian)
9. Pavlinova E.B., Safonova T.I., Kirshina I.A., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A. Possibilities of computed bronchophonography in the diagnosis of external respiratory dysfunction in patients with cystic fibrosis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61(5): 52–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-52-56> (in Russian)
10. Radtke T., Böni L., Bohnacker P., Maggi-Beba M., Fischer P., Kriemler S., et al. Acute effects of combined exercise and oscillatory positive expiratory pressure therapy on sputum properties and lung diffusing capacity in cystic fibrosis: a randomized, controlled, crossover trial. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18(1): 99. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0661-1>
11. Merkus P.J., Govaere E.S., Hop W.H., Stam H., Tiddens H.A., de Jongste J.C. Preserved diffusion capacity in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 37(1): 56–60. <https://doi.org/10.1002/ppul.10357>
12. Vilozni D., Dagan A., Sarouk I., Bar-Aluma B.E., Ashkenazi M., Bezalel Y., et al. Advanced lung disease in patients with cystic fibrosis is associated with low diffusion capacity. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22(12): 770–4.
13. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
14. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3): 511–22. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
15. Bokov P., Delclaux C. Interpretation and use of routine pulmonary function tests: Spirometry, static lung volumes, lung diffusion, arterial blood gas, methacholine challenge test and 6-minute walk test. *Rev. Med. Interne.* 2016; 37(2): 100–10. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.356> (in French)
16. Roughton F.J., Forster R.E. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1957; 11(2): 290–302. <https://doi.org/10.1152/jappl.1957.11.2.290>
17. Ogilvie C., Forster R., Blakemore W., Morton J.W. A standardized breath-holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 1957; 36(1 Pt. 1): 1–17. <https://doi.org/10.1172/jci103402>
18. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P.M., Brusasco V., et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(4): 720–35. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>
19. Salvador-Ong R., Dijkers E., van Steenwijk R., Sterk P. Single-breath diffusion: comparison between helium and methane as tracer gases in COPD and healthy controls. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1271.
20. von Westernhagen F., Smidt U. The significance of the difference between slow inspiratory and forced expiratory vital capacity. *Lung.* 1978; 154(4): 289–97. <https://doi.org/10.1007/bf02713545>
21. Zavorsky G.S., Wilson B., Harris J.K., Kim D.J., Carli F., Mayo N.E. Pulmonary diffusion and aerobic capacity: is there a relation? Does obesity matter? *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2010; 198(4): 499–507. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.02059.x>
22. Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir. Med.* 2000; 94(1): 28–37. <https://doi.org/10.1053/rmed.1999.0740>
23. Hughes J.M., Pride N.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(2): 132–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201112-2160CI>
24. Measurement of single-breath diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 2). *Pul'monologiya*. 2019; 29(3): 269–91. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291> (in Russian)
25. Ring A.M., Carlens J., Bush A., Castillo-Corullón S., Fasola S., Gaboli M.P., et al. Pulmonary function testing in children's interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29(157): 200019. <https://doi.org/10.1183/16000617.0019-2020>
26. Fitzgerald N.M., Fitzgerald D.A., Lands L., Selvadurai H. Diffusion capacity in children: what happens with exercise? *Paediatr. Respir. Rev.* 2013; 14(3): 190–4. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.08.005>
27. Degano B., Perrin F., Soumagne T., Agard C., Chambellan A. Pulmonary CO/NO transfer: physiological basis, technical aspects and clinical impact. *Rev. Med. Interne.* 2014; 35(5): 322–7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.11.001>
28. Moscato U., Poscia A., Gargaruti R., Capelli G., Cavaliere F. Normal values of exhaled carbon monoxide in healthy subjects: comparison between two methods of assessment. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 204. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-204>
29. Chemery L., Fekete K., Guillot S., Roussey M., Desrues B., Dabadie A., et al. Diffusing capacity for carbon monoxide (T(LCO)) and oxygen saturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr.* 2004; 11(9): 1060–6. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2004.04.019>
30. Yang J., Stanton J., Wang L., Beckert L., Frampton C., Burton D., et al. Effect of salbutamol on the measurement of single-breath diffusing capacity. *Respirology*. 2013; 18(8): 1223–9. <https://doi.org/10.1111/resp.12125>
31. Pedreira C.C., Robert R.G., Dalton V., Oliver M.R., Carlin J.B., Robinson P., et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 39(3): 276–80. <https://doi.org/10.1002/ppul.20162>
32. Ding S., Zhong C. Exercise and cystic fibrosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1228: 381–91. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_26
33. Dressel H., Filser L., Fischer R., Marten K., Müller-Lisse U., de la Motte D., et al. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by

- computed tomography in patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 30. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-30>
34. Salcedo-Posadas A., Villa-Asensi J.R., de Mir Messa I., Sardon-Prado O., Larramona H. Measurement of CO diffusion capacity (II): Standardisation and quality criteria. *Anales de Pediatría (English Ed.)*. 2015; 83(2): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.06.012>
35. Lacerda L.S., Lopes A.J., Carvalho A.R.S., Guimarães A.R.M., Firmida M.C., Castro M.C.S., et al. The role of multidetector computed tomography and the forced oscillation technique in assessing lung damage in adults with cystic fibrosis. *Respir. Care*. 2018; 63(4): 430–40. <https://doi.org/10.4187/respcare.05815>
36. Hughes J.M., van der Lee I. The TL_{NO}/TL_{CO} ratio in pulmonary function test interpretation. *Eur. Respir. J.* 2013; 41(2): 453–61. <https://doi.org/10.1183/09031936.00082112>
37. Guillot S., Beillot J., Meunier C., Dassonville J. Interpreting carbon monoxide transfer coefficient: significance and difficulties. *Rev. Mal. Respir.* 2005; 22(5 Pt. 1): 759–66. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(05\)85633-5](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(05)85633-5)
38. Koopman M., Zanen P., Kruitwagen C.L.J.J., van der Ent C.K., Arets H.G.M. Reference values for paediatric pulmonary function testing: The Utrecht dataset. *Respir. Med.* 2011; 105(1): 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.07.020>
39. Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir. Med.* 2000; 94(1): 28–37. <https://doi.org/10.1053/rmed.1999.0740>
40. Shimizu K., Konno S., Makita H., Kimura H., Kimura H., Suzuki M., et al. Transfer coefficients better reflect emphysematous changes than carbon monoxide diffusing capacity in obstructive lung diseases. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2018; 125(1): 183–9. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01062.2018>
41. Rocamora-Pérez P., Benzo-Iglesias M.J., Valverde-Martínez M.L.Á., García-Luengo V., AguilarParra J.M., Trigueros R., et al. Effectiveness of positive expiratory pressure on patients over 16 years of age with cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221089467. <https://doi.org/10.1177/17534666221089467>
42. Piacentini G.L., Tezza G., Cattazzo E., Kantar A., Ragazzo V., Boner A.L., et al. Diffusion lung capacity of carbon monoxide: A novel marker of airways remodeling in asthmatic children? *Allergy Rhinol. (Providence)*. 2012; 3(2): 66–73. <https://doi.org/10.2500/ar.2012.3.0033>
43. Mondal P., Yirinec A., Midya V., Sankoorikal B.J., Smink G., Khokhar A., et al. Diagnostic value of spirometry vs impulse oscillometry: A comparative study in children with sickle cell disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54(9): 1422–30. <https://doi.org/10.1002/ppul.24382>
44. Mondal P., Midya V., Khokhar A., Sathianathan S., Forno E. Predictors of diffusing capacity in children with sickle cell disease: a longitudinal study. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 678174. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.678174>
45. Satrell E., Clemm H., Røksund O.R., Hufthammer K.O., Thorsen E., Halvorsen T., et al. Development of lung diffusion to adulthood following extremely preterm birth. *Eur. Respir. J.* 2022; 59(5): 2004103. <https://doi.org/10.1183/13993003.04103-2020>
46. Villa M.P., Montesano M., Barreto M. Diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(11): 1931–5. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1548-7>
47. Mirić M., Turkalj M., Nogalo B., Erceg D., Perica M., Plavec D. Lung diffusion capacity in children with respiratory symptoms and untreated GERD. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 774–81. <https://doi.org/10.12659/MSM.890336>
48. Hildebrandt J., Rahn A., Kessler A. Lung clearance index and diffusion capacity for CO to detect early functional pulmonary impairment in children with rheumatic diseases. *Pediatr. Rheumatol.* 2021; 19(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00509-1>
49. Attanasi M., Lucantoni M., Rapino D., Petrosino M.I., Marsili M., Gasparroni G., et al. Lung function in children with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54(8): 1242–9.
50. Fretzayas A., Loukou I., Moustaki M., Douros K. Correlation of computed tomography findings and lung function in children and adolescents with cystic fibrosis. *World J. Pediatr.* 2021; 17(3): 221–6. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00388-8>
51. Espiritu J.D., Ruppel G., Shrestha Y., Kleinhenz M.E. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. *Respir. Med.* 2003; 97(6): 606–11. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1487>
52. Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Naumenko Zh.K., Karchevskaya N.A., Tarabrin E.A., Neklyudova G.V., et al. Change in lung function of patients with cystic fibrosis underwent lung transplantation. *Pul'monologiya*. 2017; 27(2): 206–15. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-206-215> (in Russian)
53. Ramos K.J., Smith P.J., McKone E.F., Pilewski J.M., Lucy A., Hempstead S.E., et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18(3): 321–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.03.002>
54. Leard L.E., Holm A.M., Valapour M., Glanville A.R., Attawar S., Aversa M., et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2021; 40(11): 1349–79. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.005>
55. Alves C., Della-Manna T., Albuquerque C.T.M. Cystic fibrosis-related diabetes: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020; 33(7): 835–43. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0484>
56. Prentice B.J., Jaffe A., Hameed S., Verge C.F., Waters S., Widger J. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(159): 200293. <https://doi.org/10.1183/16000617.0293-2020>
57. Neklyudova G.V., Chernyak A.V. Diagnostic features of the measuring the lung diffusion capacity. *Meditsinskiy al'favit*. 2020; (25): 22–5. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-22-25> (in Russian)
58. Wheatley C.M., Foxx-Lupo W.T., Cassuto N.A., Wong E.C., Daines C.L., Morgan W.J., et al. Impaired lung diffusing capacity for nitric oxide and alveolar-capillary membrane conductance results in oxygen desaturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10(1): 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.09.006>
59. Wagener J.S., VanDevanter D.R., Konstan M.W., Pasta D.J., Millar S.J., Morgan W.J. Lung function changes before and after pulmonary exacerbation antimicrobial treatment in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(3): 828–34. <https://doi.org/10.1002/ppul.24577>
60. Bartley B.L., Schwartz C.E., Stark R.B., Georgiopoulos A.M., Friedman D., Richards C.J., et al. Lung transplant referral practice patterns: a survey of cystic fibrosis physicians and general pulmonologists. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20(1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1067-4>