

На правах рукописи

Субботин Сергей Викторович

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

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Абросимов Владимир Николаевич**

Официальные оппоненты:

Купаев Виталий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 2018 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) - одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. По данным Global Initiative for Asthma (2016) БА страдают от 1 до 18% всего населения. Отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных и тяжести течения заболевания (Чучалин А.Г., 2016), что наносит существенный экономический ущерб государству.

Качественная оценка функции внешнего дыхания (ФВД) влияет на адекватность лечения, прогноз и качество жизни пациента (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016). Однако спирометрия, как наиболее распространенный метод определения нарушений ФВД при БА, имеет ряд ограничений и нередко вызывает трудности, особенно у лиц с тяжелым течением заболевания, что связано с необходимостью выполнения форсированных выдохов. Кроме того, спирометрия не дает четкого представления о легочной гиперинфляции и состоянии малых дыхательных путей (МДП), которые играют значительную роль в патофизиологических механизмах БА (Авдеев С.Н., 2013; van den Berge M., 2013). В то же время, бодиплетизмография, способная выявить наличие гиперинфляции легких и изменения МДП (Савушкина О.И., Черняк А.В., 2016; Burgel P.R., 2013), не нашла широкого применения из-за дороговизны исследования и непортативности аппаратуры.

Учитывая ограничения современных методик определения параметров дыхания, перспективным 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), выявляет дисфункцию МДП и наличие легочной гиперинфляции, что способствует расширению представлений о характере и степени нарушений функции дыхания. Среди преимуществ объемной капнографии следует отметить отсутствие необходимости в выполнении форсированных выдохов, неинвазивность,

информативность, простоту использования. В литературе встречаются единичные работы, посвященные возможностям объемной капнографии в определении нарушений ФВД 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). Однако диагностическое значение объемной капнографии и ее место в обследовании пациентов с БА до конца не определены, что объясняет актуальность 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 и обоснованность результатов исследования базируется на глубоком анализе литературы по теме диссертации, достаточном объеме исследуемой выборки, строгом соблюдении применяемых методик и тщательной обработке полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных. Достоверность первичной документации исследования подтверждена их экспертной оценкой.

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 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»;

поликлиники, отделения функциональной и ультразвуковой диагностики и пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница»; поликлиники, терапевтического отделения, отделения медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница №5»; используются в образовательном процессе 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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось с октября 2015 года по сентябрь 2017 года на кафедре терапии и семейной медицины ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2008 года, Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика – Good Clinical Practice (GCP) ГОСТ Р 52379-2005». На проведение исследования получено одобрение Локального Этического Комитета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с установленным диагнозом БА тяжелого или среднетяжелого течения, подписавшие добровольное информированное согласие. В группу сравнения вошли лица старше 18 лет с отсутствием БА в анамнезе. Не включались беременные и

женщины в период лактации, курильщики или лица с анамнезом курения более 10 пачколет и пациенты, имеющие состояния и заболевания, которые могли влиять на результаты исследований.

Всем пациентам с БА проводились клиническое обследование, объемная капнография (рисунок 1) и спирометрия, включая тест с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг). Также обследуемые заполняли опросники и шкалы по оценке выраженности респираторных симптомов (mMRC, шкала Борга, шкалы дневного и ночного кашля; пациенты в фазе ремиссии БА – ACQ-5). Бодиплетизмограммы регистрировались у 30 пациентов с БА (18 – с различным уровнем контроля, 12 – в обострении заболевания), капнограммы – у 38 (25 – с различным уровнем контроля, 13 – в обострении заболевания). Все пациенты с БА в фазе обострения были госпитализированы в профильные стационары. Показатели объемной капнографии и спирометрии изучались у них до и после лечения в стационаре. Представителям контрольной группы проводились объемная капнография и спирометрия, дополнительно у 30 из них оценивались результаты капнографии и бодиплетизмографии.

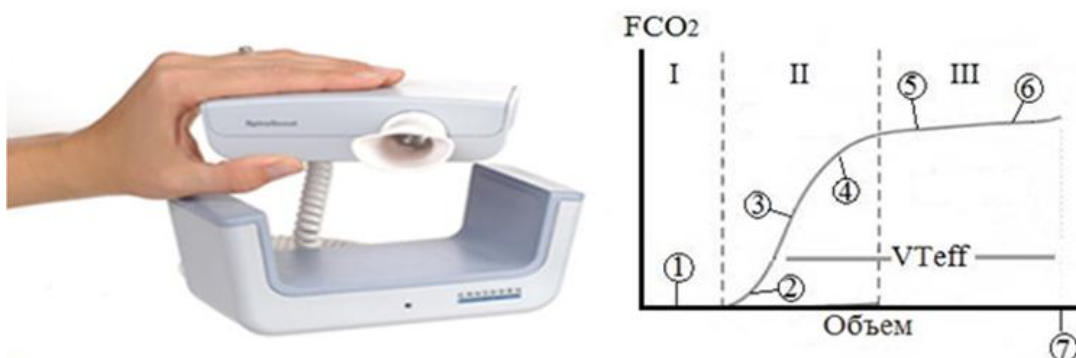


Рисунок 1 - спирограф Spiroscout с функцией объемной капнографии (Ganshorn, Германия) и структура объемной капнограммы

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 II; 3 – угол наклона фазы II; 4 – угол альфа (переход фазы II в фазу III); 5 – угол наклона фазы III; 6 – конец выдоха; 7 – выделенный объем. Область между кривыми представляет собой объем выделенного CO_2 .

Данные объемной капнографии и спирографии определялись с помощью компьютерного спирографа SpiroScout (Ganshorn, Германия). Объемная капнограмма представлена на рисунке 1. Преимущественно оценивались следующие показатели: VD-Fowler (мл) - объем мертвого пространства по Fowler; VD-threshold – объем мертвого пространства по методу пороговой величины, VD-Bohr – объем мертвого пространства по Bohr, dMM/dV2 (г/моль*л) - угол наклона фазы II; dMM/dV3 (г/моль*л) - угол наклона фазы III; dMMmax (г/моль) – максимальная концентрация CO₂ конца выдоха, соотнесенная к дыхательному объему; Vm25-50/VTin-s – индекс эмфиземы.

dMM/dV2 косвенно отражает объем мертвого пространства, который включает в себя воздух дыхательных путей и, следовательно, должен уменьшаться при бронхобструкции. dMM/dV3 – альвеолярная фаза, выявляет нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения легочной периферии и оценивает состояние МДП, увеличиваясь при их дисфункции. Vm25-50/VTin-s – индекс эмфиземы, представляет собой наклон линии регрессии индекса смешанного воздуха, содержащего от 25 до 50% максимальной концентрации CO₂ (Vm25-50), соотнесенный к объему вдоха (VTin-s), и характеризует легочную гиперинфляцию.

При проведении спирометрии согласно рекомендациям ATS/ERS 2005 регистрировались: ОФВ₁ (мл, % от должного) – объем форсированного выдоха за 1 сек.; ФЖЕЛ (мл, % от должного) – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁/ФЖЕЛ (мл) – модифицированный индекс Тиффно.

Бодиплетизмография осуществлялась с помощью бодиплетизмографа Q-Vox (COSMED, Италия) и включала оценку следующих параметров: показатель бронхиального сопротивления (Raw, кПа с/л, % от должного), остаточный объем легких (ООЛ, в % от должного), внутригрудной объем (ВГО).

Капнография проводилась с использованием капнографа КП-01 (Еламед, Россия) и определяла индекс CO₂ (P_{ET}CO₂) и индекс Ван Мертена (R_{CO2}).

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программ Microsoft Excel 2013, Statsoft Statistica 13.0. Признак считался нормально

распределенным, если удовлетворял критерию Шапиро-Уилкса ($p > 0,05$). Признаки с нормальным распределением описывались как среднее значение и стандартное квадратическое отклонение, а с ненормальным - в виде медианы и интерквартильного размаха. Для оценки различий показателей между двумя группами использовались t-критерий Стьюдента, модифицированный t-критерий Стьюдента, парный критерий Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни. При сравнении трех и более групп использовался параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA) и метод Краскел-Уоллиса ($p < 0,05$). Далее проводились апостериорные сравнения групп с поправкой Бонферрони. Анализ корреляционных взаимоотношений осуществлялся с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена с визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов.

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.

Для вычисления диагностической чувствительности (Se) и специфичности теста (Sp), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) использовались четырехпольные таблицы. Количественная оценка проводилась путем ROC-анализа с определением площади между ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (AUC).

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

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, 31-40 лет – 13 человек, 41-50 лет - 30 человек, 51-60 лет - 42 человека, 61-70 лет – 41 человек, старше 70 лет – 31 человек. Распределение обследуемых в группах отражено в таблице 1. Группы были сопоставимы по возрастно-половому составу и антропометрическим характеристикам ($p > 0,05$).

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

Распределение пациентов с БА в зависимости от уровня контроля заболевания и наличия обострения представлено в таблице 2.

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			

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). Длительность заболевания БА (по данным первичной медицинской документации) была от 3 до 50 лет, в среднем – 17,7±10,2 лет.

Показатели объемной капнографии у пациентов с бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы

Результаты данных объемной капнографии, полученные у пациентов с БА и у лиц контрольной группы, приведены в таблице 3.

Таблица 3 - 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
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

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

Объем анатомического мертвого пространства по Fowler в группе БА был ниже по сравнению с группой контроля, так как VD-Fowler более чувствителен к изменениям дистальных дыхательных путей по сравнению с VD-threshold и VD-Bohr. Повышение угла наклона фазы III и максимальной концентрации CO₂ конца выдоха, соотношенной к дыхательному объему, у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой, свидетельствуют о неоднородности вентиляции вследствие изменений МДП, а увеличение индекса эмфиземы – о наличии легочной гиперинфляции.

После приема сальбутамола отмечалось статистически значимое увеличение объема мертвого пространства за счет расширения воздухоносных путей (VD-threshold увеличивался до 87(67;96), p<0,001, VD-Fowler - до 131(112;158), p=0,01 и dMM/dV2 - до 2,38(1,73;2,85), p<0,001), улучшение функции МДП (снижение dMMmax до 0,37±0,01, p<0,001 и dMM/dV3 до 0,24±0,01, p=0,007) в связи с возникновением более однородного распределения вентиляционно-перфузионного соотношения.

Обнаружено снижение индекса эмфиземы при среднетяжелой БА по сравнению БА тяжелого течения (17,78(6,34;46,55) и 45,59(26,95;150,32), p=0,003 в ремиссии, 17,42(7,32;27,6) и 65,43(35,83;191,76), p<0,001 в обострении). У пациентов с тяжелой БА как в ремиссии, так и в обострении в сравнении с группой контроля регистрировалась дисфункция МДП (dMM/dV3)

($0,31 \pm 0,03$ и $0,20 \pm 0,01$, $p < 0,001$ и $0,32 \pm 0,03$ и $0,20 \pm 0,01$, $p = 0,001$) и легочная гиперинфляция (V_{m25-50}/V_{Tin-s}) ($45,59(26,95;150,32)$ и $18,43 \pm 1,41$, $p < 0,001$ и $65,43(35,83;191,76)$ и $18,43 \pm 1,41$, $p < 0,001$). Статистически значимая разница между показателями среднетяжелой БА в сравнении с результатами контрольной группы отсутствовала, так как выраженные изменения МДП и легочная гиперинфляция в данной подгруппе наблюдались реже в связи с меньшим стажем заболевания и более редкими обострениями. У пациентов с различным уровнем контроля БА также различий получено не было, так как изменения легочной периферии в большей степени зависят от стажа заболевания, тяжести течения и частоты обострений.

Сравнение показателей объемной капнографии в группе БА в период обострения до и после лечения в стационаре позволило обнаружить статистически значимые различия у 18 пациентов (6 имели среднетяжелое течение заболевания, 12 - тяжелое). При этом снижалась выраженность гиперинфляции легких (V_{m25-50}/V_{Tin-s} до госпитализации $75,49(35,83;191,76)$ и $31,32(19,61;52,39)$ после, $p < 0,001$) и степень поражения МДП ($dMM/dV3$ до лечения $0,37 \pm 0,05$ и $0,29 \pm 0,04$ после, $p = 0,02$). Отсутствие динамики на объемных капнограммах у 50% обследуемых можно объяснить ремоделированием дыхательных путей (о чем свидетельствует наличие корреляции $dMM/dV3$ и V_{m25-50}/V_{Tin-s} с длительностью заболевания и числом обострений за год в данной подгруппе) и относительно короткими сроками госпитализации (10-14 дней).

При анализе результатов объемной капнографии у относительно здоровых лиц нормальные значения были рассчитаны для следующих показателей: $dMM/dV3$ ($< 0,31$ г/моль*л), V_{m25-50}/V_{Tin-s} (< 43) и dMM_{max} ($< 0,51$ г/моль).

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

При оценке данных спирографии у пациентов с БА выявлено снижение всех определяемых показателей ФВД по сравнению с группой контроля (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели спирографии у пациентов с БА и в группе контроля (M±SD, Me (25%;75%))

Показатель	Группа БА (n=88)	Группа контроля (n=83)	P
ОФВ ₁ , % от должн.	59,5±1,72*	98,98±1,26	<0,001
ОФВ ₁ , мл	1520 (1105;1785)*	2697,60±75,92	<0,001
ФЖЕЛ, % от должн.	74,91±2,08*	102,86±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

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

P_{ET}CO₂ и индекс Ван Мертена капнографии были выше в группе БА по сравнению с контрольной группой (46,0±3,30 и 38,0±1,30, p=0,028 и 0,6±0,10 и 0,38±0,03, p=0,0396, соответственно), так как данные показатели косвенно отражают объем мертвого пространства и степень неоднородности вентиляции легких, что наблюдается у пациентов с БА.

Данные бодиплетизмографии в группе БА в сравнении с результатами контрольной группы представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Показатели бодиплетизмографии у пациентов с БА и в группе контроля (M±SD, Me (25%;75%))

Показатель	Группа БА (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
ООЛ, % от должн.	166,5 (136,5;291)*	110,5±6,22	0,012
ВГО, % должн.	146,5 (120;223,5)*	101,91±4,19	0,005
Raw, % должн.	200,3±46,73*	83,58±8,95	0,023
Raw, кПа с/л	2,57±0,55*	0,17±0,04	0,001

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

Выраженность респираторных симптомов

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

При анализе данных клинического шкалирования и опросников по оценке симптомов у пациентов с БА получены прогнозируемые результаты: тяжесть одышки и ее влияние на физическую активность по опроснику mMRC в период ремиссии были ниже, чем при обострении (2(2;2,5) и 4(3;5) балла, p<0,001);

степень одышки в группе БА по аналоговой шкале Борга была выше в период обострения, чем в ремиссии заболевания ($7(5;9)$ и $4,5\pm 0,3$ балла, $p<0,001$); лица со среднетяжелой БА имели меньше баллов по опроснику ACQ-5 в сравнении с тяжелым течением заболевания ($1,5(0,75;2,83)$ и $3,17(2;3,5)$ балла, $p<0,001$).

Взаимосвязь показателей объемной капнографии с результатами спирографии, бодиплетизмографии, капнографии, клинической симптоматикой

Изучение взаимосвязей между показателями объемной капнографии и спирографии у пациентов с БА обнаружило отрицательную корреляцию степени поражения МДП ($dMM/dV3$) и выраженности гиперинфляции легких ($Vm25-50/VTin-s$) с относительными (% от должного) ($r=-0,47$, $p<0,001$ и $r=-0,51$, $p<0,001$, соответственно) и абсолютными значениями $ОФВ_1$ (мл) ($r=-0,54$, $p<0,001$ и $r=-0,45$, $p<0,001$, соответственно). При этом взаимосвязь дисфункции МДП ($dMM/dV3$) и $ОФВ_1$ (мл) наблюдалась как в ремиссии заболевания ($r=-0,62$, $p<0,001$), так и при обострении БА ($r=-0,61$, $p=0,003$). Более сильная корреляция в ремиссии БА обнаружена при тяжелом течении ($r=-0,52$, $p=0,016$) в сравнении со средней степенью тяжести заболевания. Выраженность легочной гиперинфляции ($Vm25-50/VTin-s$) также демонстрировала корреляцию с $ОФВ_1$ (мл, % от должного) у пациентов с ремиссией БА ($r=-0,51$, $p<0,001$ и $r=-0,47$, $p<0,001$, соответственно). Данное наблюдение может свидетельствовать о наличии общих патогенетических механизмов, параллельно влияющих на состояние МДП и, следовательно, на развитие легочной гиперинфляции, а также на бронхиальную проходимость при БА.

В подгруппе пациентов с обострением БА, у которых не было существенной динамики показателей объемной капнографии до и после лечения в стационаре, определялась положительная корреляция между выраженностью дисфункции МДП ($dMM/dV3$) и гиперинфляции легких ($Vm25-50/VTin-s$) с длительностью заболевания и количеством обострений за год, предшествующим моменту обследования (для $dMM/dV3$ - $r=0,46$, $p=0,004$ и $r=0,38$, $p=0,003$, соответственно, а для $Vm25-50/VTin-s$ - $r=0,43$, $p=0,016$ и

$r=0,44$, $p=0,021$, соответственно). Наличие данных взаимосвязей доказывает зависимость выраженности изменений МДП и легочной гиперинфляции от длительности заболевания и количества перенесенных обострений.

При сопоставлении результатов объемной капнографии с данными бодиплетизмографии у пациентов с БА выявлена положительная корреляция V_{m25-50}/V_{Tin-s} с ООЛ и ВГО ($r=0,58$, $p=0,048$ и $r=0,49$, $p=0,004$, соответственно), что подтверждает возможность изучаемого метода диагностировать наличие и степень выраженности легочной гиперинфляции. R_{aw} (кПа с/л, % от должного) в свою очередь коррелировал с $dMM/dV3$, отражающим состояние МДП ($r=0,52$, $p=0,006$ и $r=0,51$, $p=0,01$, соответственно), в связи с обоюдной способностью данных параметров выявлять изменения легочной периферии и бронхообструктивный синдром.

При определении корреляции между показателями объемной капнографии и величиной индекса Ван Мертена капнографии была получена его взаимосвязь с $dMM/dV3$ ($r=0,52$, $p=0,001$), так как указанные величины косвенно определяют состояние МДП.

Анализ корреляции данных объемной капнографии с результатами клинического шкалирования выявил взаимосвязь выраженности одышки, определяемой с помощью опросника mMRC и шкалы Борга, с дисфункцией МДП ($dMM/dV3$) ($r=0,38$, $p<0,001$ и $r=0,45$, $p<0,001$, соответственно) и легочной гиперинфляцией у пациентов с БА (V_{m25-50}/V_{Tin-s}) ($r=0,40$, $p<0,001$ и $r=0,39$, $p<0,001$, соответственно). При обострении БА корреляция тяжести одышки с изменениями МДП была сильнее ($r=0,54$, $p=0,004$ для опросника mMRC и $r=0,47$, $p=0,013$ для шкалы Борга).

Диагностическое значение объемной капнографии у пациентов с бронхиальной астмой

Диагностическое значение объемной капнографии в определении нарушений легочной функции оценивалась для выборки, содержащей всех респондентов с БА, и для популяции, включающей пациентов с БА тяжелого течения (таблица 6).

Таблица 6 - Диагностическое значение отдельных показателей

		Se	Sp	ПЦПР	ПЦОР	AUC
dMM/dV3	БА	39,74%	90,32%	77,39%	64,47%	0,66
	Тяжелая БА	50%	89%	69%	78,38%	0,74
Vm25-50/VTin-s	БА	39,74%	96,77%	90,95%	65,75%	0,72
	Тяжелая БА	60,46%	98,8%	96,15%	83,3%	0,86

«Золотым стандартом» был принят ОФВ₁ спирометрии (при ОФВ₁≥80% считалось, что нарушение ФВД отсутствует, а при ОФВ₁<80% - присутствуют). dMM/dV3≥0,31 г/моль*л, Vm25-50/VTin-s≥43, dMMmax≥0,51 г/моль оценивались как признаки нарушения легочной функции, а при результатах <0,31 г/моль*л, <43, <0,51 г/моль соответственно, отмечалось их отсутствие. К наиболее информативным можно отнести показатели специфичности диагностического теста. При этом наибольшее диагностическое значение отмечалась у Vm25-50/VTin-s, особенно при тяжелой БА.

Таким образом, представленные данные демонстрируют возможности объемной капнографии в диагностике нарушений легочной функции при БА и подтверждают способность метода выявлять изменения МДП, мертвого пространства и легочную гиперинфляцию.

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 выраженная легочная гиперинфляция и изменения состояния малых дыхательных путей, наличие которых может повлиять на дальнейшую тактику ведения и прогноз.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ponomareva, I. Method of volumetric capnography in the evaluation of small airway function in patients with asthma [Text] / I. Ponomareva, V. Abrosimov, **S. Subbotin** // Abstract book of International congress European Respiratory Society (Milan, Italy, 9-13 September 2017).- Milan, 2017.- P. 981.

2. Ponomareva, I. Volumetric capnography method in the evaluation of pulmonary emphysema in patients with COPD [Text] / I. Ponomareva, V. Abrosimov, **S. Subbotin** // Abstract book of International congress European Respiratory Society (Milan, Italy, 9-13 September 2017).- Milan, 2017.- P. 1111.

3. Абросимов, В.Н. Возможности объемной капнографии в оценке легочной функции у пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой [Текст] / В.Н. Абросимов, **С.В. Субботин**, С.И. Глотов // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016.- Прил.- С. 7-8.- (Прил. к журн.: Материалы XIII Всероссийской Школы-семинара с международным участием

«Экспериментальная и клиническая физиология дыхания» (Санкт-Петербург, 24-28 октября 2016 г.)).

4. Объемная капнография в оценке функциональных нарушений дыхания у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / **С.В. Субботин** [и др.] // **Современные технологии в медицине.**- 2017.- Т.9,№3.- С.93–101.- (Соавт.: И.Б. Пономарева, Ю.Ю. Бяловский, В.Н. Абросимов). DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.13>

5. Объемная капнография: возможности применения в пульмонологической практике [Текст] / В.Н. Абросимов [и др.] // **Пульмонология.**- 2017.- Т.27,№1.- С.65-70.- (Соавт.: Ю.Ю. Бяловский, **С.В. Субботин**, И.Б. Пономарева). DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-65-70>.

6. Пономарева, И.Б. Возможности метода объемной капнографии в изучении легочных функций у больных ХОБЛ [Текст] / И.Б. Пономарева, **С.В. Субботин** // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2016. - № 1. - С. 67-73.

7. Пономарева, И.Б. Метод объемной капнографии в определении функции мелких дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / И.Б. Пономарева, **С.В. Субботин**, Е.Ю. Бушмелева // Сборник материалов XI Национального конгресса терапевтов (Москва, 23-25 ноября 2016 г.).- М.,2016.- С.182.

8. Пономарева, И.Б. Оценка легочных функций у больных ХОБЛ с использованием метода объемной капнографии [Текст] / И.Б. Пономарева, **С.В. Субботин**, А.Н. Вьюнова // Сборник статей V Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки XXI века».- М., 2015. – С. 89-93.

9. **Субботин, С.В.** Возможности объемной капнографии в диагностике бронхиальной астмы [Текст] / С.В. Субботин, Е.Ю. Бушмелева // Российский семейный врач. - 2016. - Т.20,№ 2 (Прил.). - С. 31-32. - (Прил. к журн.: Материалы Всероссийской конференции с Международным участием

«Клинические рекомендации как основа медицинской деятельности врача общей практики» (Санкт-Петербург, 2016)).

10. **Субботин, С.В.** Исследование метода объемной капнографии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой [Текст] / С.В. Субботин // Материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» / ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.- Рязань, 2016. - С. 196-198.

11. **Субботин, С.В.** Метод объемной капнографии в исследовании легочных функций у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой [Текст] / С.В. Субботин, И.Б. Пономарева // Сборник тезисов XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2016). – М.,2016.- С. 122.

12. **Субботин, С.В.** Объемная капнография – метод функциональной диагностики бронхиальной астмы [Текст] / С.В. Субботин, И.Б. Пономарева, Е.А. Кидяева // Сборник тезисов II Международной (II Всероссийской) научной конференции «Наука будущего» (Казань, 2016). - Казань, 2016. - Том 2. - С. 82-84.

13. **Субботин, С.В.** Объемная капнография в диагностике обструктивных заболеваний легких [Текст] / С.В. Субботин, И.Б. Пономарева, Е.А. Кидяева // Сборник статей XI Международной заочной конференции «Развитие науки в XXI веке».- Харьков, 2016. – С. 87-92.

14. **Субботин, С.В.** Объемная капнография в оценке легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / С.В. Субботин, И.Б. Пономарева, В.Н. Абросимов // **Врач-аспирант**.- 2017.- Т.81,№2.1.- С.163-169.

15. **Субботин, С.В.** Объемная капнография как метод оценки легочных функций у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / С.В. Субботин, И.Б. Пономарева, Е.А. Кидяева // Материалы VII Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH-2016 (Москва, 2016). - М.,2016.- С. 84-85.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	бронхиальная астма
ВГО	внутригрудной объем
МДП	малые дыхательные пути
ООЛ	остаточный объем легких
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за первую секунду
ПЦОР	прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	прогностическая ценность положительного результата
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
АСQ-5	Asthma Control Questionnaire (опросник по контролю симптомов астмы)
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
mMRC	Modified Medical Research Council (шкала выраженности одышки)
P _{ET} CO ₂	концентрация CO ₂ в конце выдоха
R _{aw}	бронхиальное сопротивление
R _{CO2}	индекс Ван Мертена
VD-Bohr	объем мертвого пространства по Bohr
VD-Fowler	объем мертвого пространства по Fowler
VD-threshold	объем мертвого пространства, измеренный методом пороговой величины
Vm25-50/VTin-s	индекс эмфиземы