

*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](http://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 ( $\text{CO}_2$ ) 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  $\text{CO}_2$ , 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**

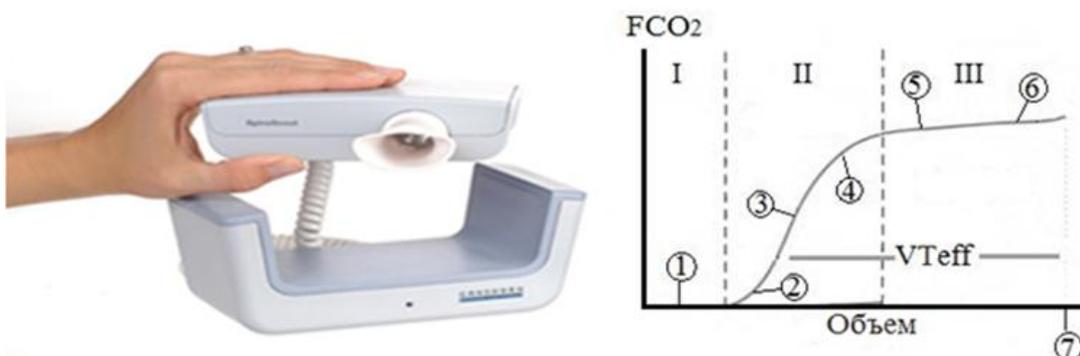
### **Материалы и методы**

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<sub>2</sub> – фракционная концентрация углекислого газа в выдыхаемом воздухе, V<sub>Teff</sub> – 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<sub>2</sub>.

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,  $dMM/dV_2$  (г/моль\*л) - угол наклона фазы II;  $dMM/dV_3$  (г/моль\*л) - угол наклона фазы III;  $dMM_{max}$  (г/моль) – максимальная концентрация  $CO_2$  конца выдоха, соотнесенная к дыхательному объему;  $V_{m25-50}/V_{T_{in-s}}$  – индекс эмфиземы.

$dMM/dV_2$  косвенно отражает объем мертвого пространства, который включает в себя воздух дыхательных путей и, следовательно, должен уменьшаться при бронхобструкции.  $dMM/dV_3$  – альвеолярная фаза, выявляет нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения легочной периферии и оценивает состояние МДП, увеличиваясь при их дисфункции.  $V_{m25-50}/V_{T_{in-s}}$  – индекс эмфиземы, представляет собой наклон линии регрессии индекса смешанного воздуха, содержащего от 25 до 50% максимальной концентрации  $CO_2$  ( $V_{m25-50}$ ), соотнесенный к объему вдоха ( $V_{T_{in-s}}$ ), и характеризует легочную гиперинфляцию.

При проведении спирометрии согласно рекомендациям ATS/ERS 2005 регистрировались:  $ОФВ_1$  (мл, % от должного) – объем форсированного выдоха за 1 сек.; ФЖЕЛ (мл, % от должного) – форсированная жизненная емкость легких;  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (мл) – модифицированный индекс Тиффно.

Бодиплетизмография осуществлялась с помощью бодиплетизмографа Q-Vox (COSMED, Италия) и включала оценку следующих параметров: показатель бронхиального сопротивления ( $R_{aw}$ , 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  $CO_2$  ( $P_{ET}CO_2$ ) и индекс Ван Мертена ( $R_{CO_2}$ ).

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 CO<sub>2</sub> 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 <sub>1</sub> , % от должн.	59,5±1,72*	98,98±1,26	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , 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 <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	71,5 (65;84,5)*	105 (96;119)	<0,001

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

P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 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 ОФВ<sub>1</sub> спирометрии (при ОФВ<sub>1</sub>≥80% считалось, что нарушение ФВД отсутствует, а при ОФВ<sub>1</sub><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 <sub>1</sub>	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 <sub>2</sub> к концу выдоха соотнесенная к дыхательному объему
mMRC	Modified Medical Research Council (шкала выраженности одышки)
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub>	концентрация CO <sub>2</sub> в конце выдоха
R <sub>aw</sub>	бронхиальное сопротивление
R <sub>CO2</sub>	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