

Методическое руководство (проект)

**Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом  
одинокного вдоха**

Профессиональные ассоциации:

- **Российское респираторное общество**
- **Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики**

Год утверждения (частота пересмотра):

ID:

URL:

ПРОЕКТ ПРОЕКТ

## Список сокращений

- ВГН — верхняя граница нормы  
ДО — дыхательный объем  
долж — должная величина  
Е<sub>вд</sub> (IC) — емкость вдоха  
ЖЕЛ (VC, SVC) — жизненная ёмкость лёгких, измеренная при спокойной спирометрии  
ЖЕЛ<sub>вд</sub> (VC IN) — жизненная ёмкость лёгких, измеренная на вдохе  
ЖЕЛ<sub>выд</sub> — жизненная ёмкость лёгких, измеренная на выдохе  
ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких  
ИМТ — индекс массы тела  
кг — килограмм  
кПа — килопаскаль  
КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки  
л — литр  
м — метр  
мкг — микрограмм  
мм рт. ст. — миллиметр ртутного столба  
МП — мертвое пространство  
МП/ДО ( $V_D/V_T$ ) — соотношение величины физиологического мертвого пространства и величины дыхательного объема  
НГН — нижняя граница нормы  
НГНабс — нижняя граница нормы в абсолютных величинах  
ОЕЛ (TLC) — общая емкость легких  
ООЛ (RV) — остаточный объем легких  
ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду  
ПОС — пиковая объемная скорость выдоха  
Ровыд — резервный объем выдоха  
с — секунда  
С° — градусы по Цельсию  
см — сантиметр  
ФЖЕЛ (FVC) — форсированная жизненная ёмкость лёгких выдоха  
ФЖЕЛ<sub>вд</sub> (FIVC) — форсированная жизненная ёмкость лёгких вдоха  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
ATPS — параметры газа в помещении, где проводится исследование: температура, барометрическое (атмосферное) давление и влажность воздуха (Atmospheric (ambient) condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated)  
BTPS — параметры газа в легких человека: температура тела человека (37°C), барометрическое (атмосферное) давление и полное насыщение водяным паром (Body condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated)  
D<sub>L</sub> - диффузионная способность легких (трансфер-фактор)  
D<sub>LSO</sub> - Диффузионная способность легких для СО  
D<sub>LSO, корр</sub> - скорректированное значение диффузионной способности легких  
D<sub>M</sub> - диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны (мембранный компонент диффузионной способности легких)  
F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> - Фракционная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе  
F<sub>A</sub>Ne F<sub>A</sub>CO - Фракционная концентрация Ne и СО в альвеолярном газе  
F<sub>I</sub>Ne F<sub>I</sub>CO - Фракционная концентрация Ne и СО во вдыхаемой газовой смеси  
GLI2012 — система должных величин показателей спирометрии, разработанная в 2012 году экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (Global Lung function Initiative — GLI)

Нb - гемоглобин  
K<sub>D</sub> – константа диффузии  
P – давление (pressure)  
P<sub>A</sub> - давление альвеолярное  
P<sub>B</sub> - давление атмосферное барометрическое  
P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в альвеолярном газе  
P<sub>c</sub>O<sub>2</sub> – парциальное напряжение кислорода в крови легочных капилляров  
K<sub>CO</sub> - потребление CO в легких (фактор Крога)  
P<sub>CO</sub><sub>2</sub> - парциальное давление CO<sub>2</sub>  
ΔP<sub>O</sub><sub>2</sub> – градиент парциального давления кислорода между альвеолярным воздухом и венозной кровью легочных капилляров  
S – площадь альвеолярно-капиллярной мембраны  
SD — стандартное отклонение (standard deviation)  
STPD — стандартные условия измерения: температура 0°C, или 273K, давление 101 кПа, или 760 мм рт. ст., сухой газ без водяных паров  
SV (sample volume) — объем анализируемого образца выдыхаемого газа  
V<sub>A</sub> – альвеолярный объем  
V<sub>D</sub> – объем мертвого пространства  
V<sub>G</sub> – скорость переноса газа через альвеолярно-капиллярную мембрану

## Оглавление

Ключевые слова Список  
сокращений

Термины и определения (глоссарий)

1. Определение
2. Показания к проведению исследования диффузионной способности легких
3. Противопоказания к проведению исследования диффузионной способности легких
4. Технические условия
  - 4.1. Инфекционный контроль
  - 4.2. Требования к оборудованию
  - 4.3. Условия измерения
  - 4.4. Калибровка оборудования
5. Методика проведения исследования диффузионной способности легких
  - 5.1. Подготовка к исследованию диффузионной способности легких
  - 5.2. Методические аспекты исследования диффузионной способности легких (метод однократного вдоха СО с задержкой дыхания)
  - 5.3. Порядок проведения исследования диффузионной способности легких
  - 5.4. Критерии качества диффузионного теста
6. Интерпретация результатов диффузионного теста
  - 6.1. Коррекция должных величин диффузионной способности легких по монооксиду углерода перед интерпретацией
  - 6.2. Должные величины
  - 6.3. Анализ результатов диффузионного теста
7. Протокол диффузионного теста
8. Список литературы

## 1. Определение

Исследование диффузионной способности легких – это метод, который позволяет судить о способности легких справляться со своей основной функцией переноса кислорода из атмосферного воздуха в кровь (или газообмена). Способность легких транспортировать газ через альвеолярно-капиллярный барьер определяется их структурными и функциональными свойствами. Структурные свойства включают: анатомический размер легких; толщину и площадь альвеолярно-капиллярной мембраны, участвующей в диффузии газов; любые изменения, влияющие на просвет (закрытие) дыхательных путей; количество легочных капилляров и числа эритроцитов, поступающей к вентилируемым альвеолам [1]. Функциональные свойства включают: фактические объемы вентиляции и кровотока в легких; вентиляционно-перфузионное отношение; состав альвеолярного газа; диффузионные характеристики мембраны (альвеолярно-капиллярная мембрана очень тонкая (около 0,3  $\mu\text{m}$ ), однако обладает большой суммарной площадью (50–100  $\text{m}^2$ ); концентрацию гемоглобина (Hb) в крови альвеолярных капиллярах и его способность связываться с газом; парциальное напряжение газа в крови, поступающей в альвеолярные капилляры, где происходит газообмен. Диффузионная способность ( $D_L$ , синоним: фактор переноса) – способность легких переносить кислород из альвеолярного газа в кровь и обратно [1, 2].

Процесс переноса кислорода из вдыхаемого воздуха в капиллярную кровь легких включает в себя следующие этапы:

- 1) поступление газа в дыхательные пути и альвеолярное пространство;
- 2) смешивание и диффузию газа в альвеолярных ходах, альвеолярных мешочках и альвеолах;
- 3) перенос газа через альвеолярно-капиллярную мембрану;
- 4) смешивание и диффузию газа в плазме альвеолярных капилляров;
- 5) диффузию через мембрану эритроцита;
- 6) химическую реакцию связывания кислорода с гемоглобином [1].

## 2. Показания к проведению исследования диффузионной способности легких:

Измерение  $D_{LCO}$  необходимо для подтверждения или исключения любого из патологических процессов, влияющих на перенос монооксида углерода из альвеолярного воздуха в кровь [1, 2] (табл. 1). Оценка динамики  $D_{LCO}$  помогает контролировать течение таких заболеваний.

**Таблица 1. Физиологические и патологические изменения, влияющие на диффузионную способность легких по монооксиду углерода ( $D_{LCO}$ )**

<b>Снижение <math>D_{LCO}</math></b>
<b><i>Внелегочные состояния с уменьшением наполнения легких (снижение <math>V_A</math>), влияющие на <math>D_m</math> или <math>\Theta \times V_C</math></i></b>
Слабость дыхательных мышц или слабый вдох
Деформация грудной клетки, не позволяющая сделать полный вдох
<b><i>Болезни и состояния, которые уменьшают <math>\Theta \times V_C</math></i></b>
Анемия
Легочная эмболия
Изменения связывания кислорода гемоглобином (например, при повышении концентрации карбоксигемоглобина)
<b><i>Легочная патология, которая уменьшает (в разной степени) <math>D_m</math> или <math>\Theta \times V_C</math></i></b>
Резекция легких (при этом, однако, $\Theta \times V_C$ увеличивается)
Обструктивные заболевания легких

Интерстициальные заболевания легких Отек легких Легочный васкулит Легочная артериальная гипертензия
<b>Повышение DLCO</b>
<b>Болезни и состояния, которые увеличивают <math>\Theta \times V_C</math></b> Полицитемия Внутрисердечный шунт слева направо Легочное кровотечение (не увеличивает $\Theta \times V_C$ , но повышает концентрацию гемоглобина в легких) Бронхиальная астма Изменения связывания кислорода гемоглобином Физическая нагрузка (также возможно влияние на $D_m$ компонент) Горизонтальное положение тела (возможно также небольшое увеличение $D_m$ ) Ожирение (также возможно влияние на $D_m$ компонент).

Примечание:  $V_A$  – альвеолярный объем;  $D_m$  – мембранный компонент диффузионной способности легких;  $\Theta$  – скорость химической реакции связывания монооксида углерода (CO) с гемоглобином (Hb);  $V_C$  – объем легочной капиллярной крови [1].

**Основные показания** к проведению исследования диффузионной способности легких [1]:

1. Диагностика и динамическое наблюдение при интерстициальных заболеваниях легких.
2. Дифференциальная диагностика заболеваний легких и динамическое наблюдение за болезнью и эффективностью назначенной терапии.
3. Оценка легочного газообмена у лиц с патологией других органов и систем.
4. Выявление нежелательных эффектов лекарственных препаратов (например, таких как амиодорон, блеомицин) и других токсических веществ.
5. Предоперационная оценка тяжести патологического процесса.
6. Экспертиза трудоспособности при заболеваниях, связанных с профессиональными вредностями.

### 3. Противопоказания к проведению исследования диффузионной способности легких

Абсолютным противопоказанием может быть отравление угарным газом (в том числе, вследствие несоблюдения требований к проведению исследования – превышения количества маневров и короткие временные промежутки между ними). Относительными противопоказаниями являются:

- 1) опасно низкий уровень насыщения гемоглобина кислородом при дыхании комнатным воздухом;
- 2) обильная еда и энергичные физические упражнения непосредственно перед исследованием;
- 3) курение менее чем за 1 час до исследования;
- 4) употребление алкоголя менее чем за 2 часа до исследования;
- 5) отсутствие кооперации пациент-доктор (когнитивные нарушения, языковой барьер, дети младшей возрастной группы и пожилые пациенты и др.);
- 6) заболевания и состояния, не позволяющие пациенту выполнять необходимые дыхательные маневры (задержать дыхание на 10 сек, адекватно выполнить маневр измерения ЖЕЛ);
- 7) травмы и заболевания челюстно-лицевого аппарата, препятствующие правильному подсоединению загубника и носового зажима;
- 8) постоянная кислородотерапия [1] (пациент перед исследованием не должен вдыхать дополнительный кислород в течение  $\geq 10$  минут до выполнения теста).
- 9) острые респираторные инфекции;
- 10) первая неделя после инфаркта, инсульта, гипертонического криза, оперативные вмешательства;

- 11) легочные кровотечения, кровохарканье;  
12) миастения.

Проведение диффузионного теста пациентам с признаками инфекционных заболеваний, включая туберкулез, возможно при условии строгого соблюдения существующих санитарно-эпидемиологических норм.

Решение о назначении исследования диффузионной способности легких принимает лечащий врач с учетом всех рисков и необходимости его проведения [1].

## 4. Технические условия

### 4.1. Инфекционный контроль

Исследование должно проводиться в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями, чтобы предотвратить инфицирование медицинского персонала и пациентов во время тестирования. Оператор должен дезинфицировать руки перед обследованием каждого нового пациента. Использование одноразовых перчаток не исключает необходимости мытья рук или дезинфекции, при использовании перчаток для каждого пациента требуется новая пара. Пациенту также следует обработать руки дезинфицирующим гелем или салфеткой, поскольку пациенты могут прикасаться к различным поверхностям (оборудованию, ручке кабины боди-камеры, подлокотникам кресла и др.).

Использование одноразовых антибактериальных/антивирусных фильтров при проведении диффузионного теста стало стандартной практикой в большинстве медицинских учреждений. Мундштук/загубник является неотъемлемой частью фильтра и снижает загрязнение оборудования.

Все одноразовые предметы, включая фильтры, мундштуки, зажимы для носа и перчатки, необходимо утилизировать после тестирования в соответствии с санитарно-эпидемиологическими рекомендациями [1].

### 4.2. Требования к оборудованию

Оборудование для клинического использования различается по сложности, но принципы его работы одинаковы. Все системы снабжены источником тестового газа, измеряют объем вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, концентрации монооксида углерода и индикаторного газа. При использовании классических систем измерения DLCO с анализом газов в собранной порции обычно регистрируется только изменение объема во времени, но с помощью газоанализаторов быстрого реагирования (Real-time gas analysis (RGA), газоанализатор в режиме реального времени) можно непрерывно измерять концентрацию монооксида углерода и индикаторного газа в течение всего маневра измерения DLCO [3].

Стандарты для систем измерения DLCO приведены в таблице 2 [3].

**Таблица 2. Спецификация оборудования и стандарты выполнения**

Система DLCO	Спецификация	
	необходимое	рекомендуемое
<b>Системы с газоанализаторами RGA</b>		
0–90 % времени отклика (см. рис. 2)	≤ 150 мс	
Максимальная нелинейность	± 1 % от полной шкалы	
Точность	В пределах ± 1 % от полной шкалы	
Помехи 5%-го диоксида углерода или 5%-го водного пара	≤ 10 ppm в измерении монооксида углерода	



Дрейф по монооксиду углерода	$\leq 10$ ppm в течение 30 с	
Дрейф по индикаторному газу	$\leq 0,5$ % от полной шкалы в течение 30 с	
Точность потока	В пределах $\pm 2$ % в интервале от $-10$ до $+10$ л/с	
Точность объема (при калибровке 3-литровым шприцем)	В пределах $\pm 75$ мл	
Точность датчика барометрического давления	В пределах $\pm 2,5$ %	
Возможность выполнять контроль качества (3-литровый шприц, режим АТРС, ингаляция примерно 2 л тестового газа)	Рассчитать общий объем ( $V_A$ ) $3 \pm 0,3$ л и $DL_{CO} < 0,5$ мл / мин / мм рт. ст. или $< 0,166$ ммоль / мин / кПа	
Сбор и хранение данных с адекватным разрешением	Оцифровка при $\geq 100$ Гц на 1 канал с разрешением $\geq 14$ бит	Оцифровка при 000 Гц
Мониторинг и оповещение о конечных экспираторных концентрациях индикаторного газа и монооксида углерода (извещение, если вымывание неполное)	Применяется*	
Коррекция конечной экспираторной концентрации газа перед ингаляцией тестового газа при расчете $V_A$ и $DL_{CO}$	Применяется*	
Уверенность в достаточной точности сигналов концентрации газа и потока	Применяется*	
Измерение анатомического «мертвого пространства» методом Фаулера (рисунок 4)	Применяется*	
Отражение на дисплее графика концентрации газа относительно выдыхаемого объема для подтверждения точки вымывания «мертвого пространства» и сообщение о величине ручной корректировки (рисунок 3)	Применяется*	
Измерение $V_A$ при использовании в уравнении баланса масс данных всех индикаторных газов, полученных в целом маневре	Применяется*	
Отражение $DL_{CO}$ , скорректированной по изменению $P_{A_{O_2}}$ , связанному с барометрическим давлением	Применяется*	
Возможность введения симулированных данных цифрового теста и расчета $DL_{CO}$ , $V_A$ , ОЕЛ, $V_D$		Рассчитать величины с точностью в пределах 2 % от реальных*

Отражение $D_{LCO}$ , скорректированной по изменению $P_{AO_2}$ , связанному с $P_{ACO_2}$ , если доступен сигнал концентрации диоксида углерода	Применяется*	
<b>Классические системы измерения <math>D_{LCO}</math> со сбором альвеолярной порции выдыхаемого воздуха</b>		
Максимальная нелинейность	$\pm 1$ % от полной шкалы	
Точность	В пределах $\pm 1$ % от полной шкалы	
Помехи 5%-го диоксида углерода или 5%-го водного пара	$\leq 10$ ppm в измерении монооксида углерода	
Дрейф по монооксиду углерода	$\leq 10$ ppm в течение 30 с	
Дрейф по индикаторному газу	$\leq 0,5$ % от полной шкалы в течение 30 с	
Точность потока	В пределах $\pm 2$ % в интервале от $-10$ до $+10$ л/с	
Точность объема (при калибровке 3-литровым шприцем)	В пределах $\pm 75$ мл	
Возможность выполнять контроль качества (3-литровый шприц, режим ATPS, ингаляция примерно 2 л тестового газа)	Рассчитать общий объем ( $V_A$ ) $3 \pm 0,3$ л и $D_{LCO} < 0,5$ мл / мин / мм рт. ст., или $< 0,166$ ммоль / мин / кПа	

Примечание: ATPS (Atmospheric (ambient) condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated: – температура, давление и влажность воздуха в помещении, где проводится исследование, и барометрическое (атмосферное) давление);  $D_{LCO}$  – диффузионная способность легких по монооксиду углерода;  $V_D$  – объем «мертвого пространства»;  $V_A$  – альвеолярный объем;  $P_{AO_2}$  – парциальное давление альвеолярное напряжение кислорода в альвеолярном газе;  $P_{ACO_2}$  – альвеолярное напряжение парциальное давление диоксида углерода в альвеолярном газе; ОЕЛ – общая емкость легких; \* – понятие «Применяется» означает, что производитель внес требуемую функцию в систему измерения  $D_{LCO}$  [3].

При классическом методе измерения  $D_{LCO}$  (сбор альвеолярной порции выдыхаемого воздуха в мешок) требуется только соотношение альвеолярных и вдыхаемых концентраций монооксида углерода и индикаторного газа. Таким, образом, с помощью анализатора должны измеряться, прежде всего, выдыхаемые монооксид углерода и индикаторный газ в соответствии с линейной экстраполяцией между концентрацией вдыхаемого (тестового) газа и нулем (отсутствием в газоанализаторе монооксида углерода и индикаторного газа) [4, 5]. При классическом измерении  $D_{LCO}$  концентрации монооксида углерода и индикаторного газа измеряются в собранной порции выдыхаемого воздуха (статическое измерение). Время отклика анализатора не влияет на результат. При использовании статических измерений для расчета  $D_{LCO}$  не требуется адаптировать цифровой сигнал концентрации газа ко времени отклика анализатора. Когда в практику вошли недисперсионные инфракрасные RGA-газоанализаторы монооксида углерода, создающие виртуальный образец газа, исходя из данных о потоке и концентрации газа вместо сбора реальной порции выдыхаемого газа, основным требованием стала линейность газоанализатора [6]. Однако при использовании RGA-газоанализаторов следует учитывать как время задержки (лаг-время, или время прохождения порции газа через трубку в камеру анализатора), так и время отклика анализатора (время от момента, когда образец газа достигает анализатора, до выполнения 90% измерений). В этом случае сигнал концентрации газа должен быть смещен во времени, чтобы точно совпасть с сигналом потока [33]. Исходя из вышеизложенного, время отклика 0–90% для RGA, используемых в системах  $D_{LCO}$ , должно составлять  $\leq 150$  мс.

#### *Другие требования к оборудованию*

Сопротивление контура должно составлять  $< 1,5$  см вод. ст./л для потока до 6 л/с. Если в

баллоне со сжатым тестовым газом используется редуктор давления потока (demand-flow regulator), то максимальное инспираторное давление, необходимое для того чтобы скорость инспираторного потока как в контуре, так и в клапане составила 6 л/с, должно быть < 9 см вод.ст.

Должен быть известен объем «мертвого пространства» аппарата как для вдыхаемого тестового газа, так и для образца альвеолярного газа, а его значение для расчета всех данных должно быть установлено и документировано. Для взрослых лиц объем «мертвого пространства» аппарата, включая дыхательный контур проксимальнее точки забора образца в газоанализатор, фильтр и мундштук, должен составлять < 200 мл. Для детей и взрослых больных, у которых показатель жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составляет менее 2 л, объем «мертвого пространства» должен быть установлен меньше (150 мл у ряда производителей).

В системе для измерения  $D_{LCO}$  не должно быть утечек. Это особенно важно для систем измерения  $D_{LCO}$ , которые забирают образец газа в газоанализатор при давлении ниже атмосферного. При наличии утечек в трубках, соединениях и других местах комнатный воздух во время забора образца газа попадает в газовый контур, что приводит к разбавлению образца и снижению концентрации монооксида углерода и индикаторных газов [3].

### 4.3. Условия измерения

Все измерения при исследовании диффузионной способности легких выполняются в условиях окружающей среды, стандартно обозначаемых аббревиатурой ATPS (Atmospheric (ambient) condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated): температура и влажность воздуха в помещении, где проводится исследование, и барометрическое (атмосферное) давление.

В инструкции производителя должны быть указаны параметры окружающей среды, при которых возможна эксплуатация оборудования.

Результаты диффузионного теста отображаются в условиях, соответствующих параметрам газа в легких человека, стандартно обозначаемым аббревиатурой BTPS (Body condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated): температура тела человека (37°C), барометрическое (атмосферное) давление и полное насыщение водяным паром. Параметры окружающей среды измеряются непосредственно перед началом калибровки, а актуальные поправки для пересчета от условий ATPS к условиям BTPS определяются по завершении калибровки оборудования. Точность измерения температуры должна составлять  $\pm 1^\circ\text{C}$ . Если температура в помещении быстро меняется, то есть более чем на 3°C в течение менее чем 30 минут, то следует своевременно скорректировать условия ATPS [3].

#### *Состояние вдыхаемого газа*

В большинстве случаев тестовый газ, вдыхаемый из мешка или баллона со сжатым газом с клапаном подачи - это сухой газ и, следовательно, считается находящимся в условиях ATPS. Для расчетов показателей  $D_{LCO}$  вдыхаемый объем надо перевести в BTPS, производитель должен пояснить и указать документально условия оценки газа для каждого аппарата. Поскольку газ может охлаждаться из-за декомпрессии в дыхательном клапане, производитель должен измерить температуру тестового газа в пневмотахометре в типовой системе в своей тестовой лаборатории и обеспечить должную компенсацию в случае охлаждения газа.

### 4.4. Калибровка оборудования

Калибровка – это процедура, во время которой устанавливается взаимосвязь между характеристиками потоков газов и объемов, определяемыми сенсором, и их реальными величинами.

Требования к калибровке оборудования и контролю качества приведены в таблице 3 [3]:

**Таблица 3. Порядок калибровки оборудования**

Методика калибровки	Частота
Обнуление анализатора:	

• потока	Перед каждым тестом
• газа	Перед / после каждого теста
Калибровка объема	Ежедневно
Биологический контроль	Еженедельно
Проверка калибровочным шприцем:	
• DLCO	Еженедельно
• утечки	Ежемесячно
Проверка линейности (калибровочным шприцем или симулятором)	Ежемесячно

Необходимые процедуры суммированы следующим образом:

1. Показания анализаторов газа и потока должны быть обнулены перед каждым маневром. После каждого маневра следует снова обнулить показания, чтобы учесть дрейф анализатора во время предыдущего исследования.

2. Ежедневно перед тестированием следует выполнить калибровку объема с помощью 3-литрового шприца [7]. Шприц следует опорожнить по крайней мере трижды для получения потоков в диапазоне от 0,5 до 12 л/с (при времени введения 3-литровой пробы, равном 6 и 0,5 с соответственно). Объемы пробы при каждой скорости потока не должны различаться более чем на 2,5%. Для приборов, в работе которых используются одноразовые датчики потока, каждый день следует тестировать новый датчик. В течение дня калибровку следует повторять, если изменились условия окружающей среды. Более современные системы измерения DLCO самостоятельно мониторируют условия окружающей среды и вводят корректировку при необходимости либо сигнализируют о такой ситуации. В более старых системах требуется повторная калибровка при изменении температуры воздуха более чем на 3°C или относительной влажности воздуха более чем на 15% (в абсолютных значениях). Кроме того, технический персонал должен выполнять повторную калибровку всякий раз, когда появляются значительные несоответствия между вдыхаемым объемом ( $V_I$ ) и ЖЕЛ или между  $V_A$  и общей емкостью легких; это может означать проблемы с калибровкой объемов.

3. Каждую неделю либо при возникновении проблем следует выполнять следующие процедуры:

- Для систем измерения DLCO, в которых используется спирометр объемного типа, необходимо проверять утечку в спирометре в соответствии с рекомендациями производителя;

- Калибровку теста DLCO следует выполнять с помощью 3-литрового калибровочного шприца, присоединив его к прибору в обычном режиме тестирования пациента. Шприц опорожняется, затем заполняется 3 л тестового газа и опорожняется в мундштук после 10-секундной паузы. Следует отметить, что калибровочный шприц тоже имеет дополнительное «мертвое пространство», которое в зависимости от соединения с мундштуком обычно составляет около 50 мл; это следует учитывать при расчете  $V_A$ . Абсолютное значение рассчитанного показателя DLCO должно составлять  $<0,166$  ммоль/мин/кПа, или  $<0,5$  мл/мин/мм рт.ст.

- Следует провести биологический контроль, т.е. тестирование «стандартного субъекта» или симуляционный тест [8]. Стандартными субъектами являются некурящие лица со стабильно воспроизводимой DLCO, например, здоровые сотрудники лаборатории. Если DLCO у стандартного субъекта изменяется более чем на 12%, или 1 ммоль/мин/кПа ( $>3$  мл/мин/мм рт.ст.) по сравнению со средним значением предыдущих измерений, тест следует повторить. В исследовании долговременной вариабельности DLCO показано, что отклонение результатов биологического контроля на  $> 12\%$ , или  $> 3$  мл/мин/мм рт. ст. от среднего значения предыдущих 6 тестов свидетельствует о превышении пределов контроля качества и оборудование должно быть тщательно проверено, прежде чем исследования будут продолжены [9].

4. Проверку утечки 3-литрового калибровочного шприца следует выполнять ежемесячно. Шприц проверяется на наличие утечки. Для такой проверки перекрывается выходное отверстие шприца и делаются попытки максимально наполнить его или опустошить с разного уровня положения поршня. Кроме того, калибровочный шприц нуждается в поверке метрологической службой. Периодичность поверки определяется производителем оборудования.

5. Ежемесячно следует проверять линейность газоанализатора. Простой метод проверки – измерение известных серийных разведений тестового газа [10] или измерение концентрации специального сертифицированного тестового газа с высокоточными характеристиками.

6. Современное оборудование позволяет осуществлять автоматическую калибровку газоанализатора. В системах с независимым измерением монооксида углерода и индикаторного газа линейность анализатора должна оцениваться путем сравнения соотношения концентраций монооксида углерода и индикаторного газа с произвольным разведением тестового газа комнатным воздухом. Третий тип проверки калибровочного шприца, который отличается от проверки объема (см. пункт 2) и  $D_{LCO}$  (см. пункт 3) использованием 3-литрового шприца при температуре, давлении и влажности окружающей среды (режим ATPS), также может вскрыть проблемы с линейностью анализатора. В шприц набирается примерно 1 л комнатного воздуха и после этого тест продолжается заполнением оставшегося объема шприца тестовым газом. После 10-секундной «задержки дыхания» шприц опорожняется. Расчетное значение  $V_A$  должно быть в пределах 300 мл от 3 л, при этом «мертвое пространство» шприца используется в качестве анатомического «мертвого пространства» для расчета  $V_A$ . Абсолютное значение  $D_{LCO}$  должно составлять  $< 0,166$  ммоль/мин/кПа, или  $< 0,5$  мл/мин/мм рт. ст. Смешивание газа в шприце можно улучшить, используя низкие скорости потока и увеличив время «задержки дыхания». Эффект неполного смешивания газов в шприце можно минимизировать благодаря использованию образца большего объема. При отсутствии симулятора  $D_{LCO}$  и высокоточных тестовых газов проверка системы должна осуществляться с помощью 3-литрового калибровочного шприца в режиме ATPS.

7. Запись проверок оборудования и биологического контроля должна датироваться и храниться в журнале регистрации или в виде цифрового файла. Желательно при выборе оборудования отдавать предпочтение наличию программного обеспечения с функцией контроля качества измерений.

### ***Контроль качества систем с RGA-газоанализатором***

Современные системы измерения  $D_{LCO}$  полностью интегрированы, в них не используются автономные газоанализаторы, которые могли бы тестироваться отдельно. К требованиям контроля качества относятся аналоговое тестирование с использованием таких устройств, как симуляторы [11], возможность полностью работать в режиме ATPS и возможность цифровой калибровки для проверки вычислительных алгоритмов. При цифровой калибровке должны применяться симуляция потока, концентрации монооксида углерода и индикаторного газа при стандартизованном маневре с известной  $D_{LCO}$ . [3]

## **5. Методика проведения исследования диффузионной способности легких**

Определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $D_{LCO}$ ) методом одиночного вдоха с задержкой дыхания заключается в измерении потребления монооксида углерода (CO) легкими во время задержки дыхания.

### **5.1. Подготовка к исследованию диффузионной способности легких**

Перед началом исследования рекомендуется:

- 1) измерить параметры окружающей среды и выполнить калибровку пневмотахометра и газоанализатора;
- 2) задать пациенту вопросы и зарегистрировать ответы относительно имеющихся

заболеваний; использования лекарственных препаратов, потенциально влияющих на результаты исследования (с указанием названия, дозы и времени последней ингаляции); курения, в том числе о том, курил ли он незадолго до исследования; если известен, уровень гемоглобина и карбоксигемоглобина. У пациентов, куривших незадолго до исследования, или у тяжелых курильщиков требуется коррекция по карбоксигемоглобину. По возможности, пациент не должен получать ингаляции кислорода в течение  $\geq 10$  мин до выполнения маневра измерения  $D_{LCO}$ ;

- 3) измерить рост и массу тела пациента, желателен измерить артериальное давление,
- 4) проверить актуальность информации о пациенте в базе данных оборудования;
- 5) выполнить спирометрию для определения максимальной ЖЕЛ;
- 6) объяснить пациенту порядок проведения исследования и важность правильного выполнения всех дыхательных маневров, продемонстрировать маневр исследования диффузионной способности легких [12].

Возраст лучше рассчитывать, используя дату рождения и дату проведения исследования, и указывать число прожитых лет с точностью до одного знака после запятой. Рост определяют в сантиметрах, округляя до целого числа. Измеряют его без обуви, пациенту необходимо стоять с прямой спиной, смотреть перед собой, а ноги держать вместе. В тех случаях, когда адекватно измерить рост в положении стоя невозможно (например, у пациентов с кифосколиозом), его можно определить по размаху рук [13]. В последнем случае пациент становится лицом к стене с раскинутыми как можно дальше руками, так чтобы расстояние между средними пальцами было максимальным. Повторное измерение роста у взрослых (25 лет и старше) рекомендуется проводить не чаще одного раза в год. Пол и этническая принадлежность указываются в соответствии со свидетельством о рождении (пол при рождении). Вес измеряют без уличной одежды и обуви в килограммах, с точностью до 0,5 кг.

Исследование диффузионной способности легких рекомендуется выполнять в положении больного сидя, с прямой спиной и слегка приподнятым подбородком. Кресло должно быть устойчивым и неподвижным (без колесиков), с возможностью регулировки по высоте, с подлокотниками, чтобы минимизировать вероятность падения пациента при выполнении дыхательных маневров. Ноги пациента должны доставать до пола.

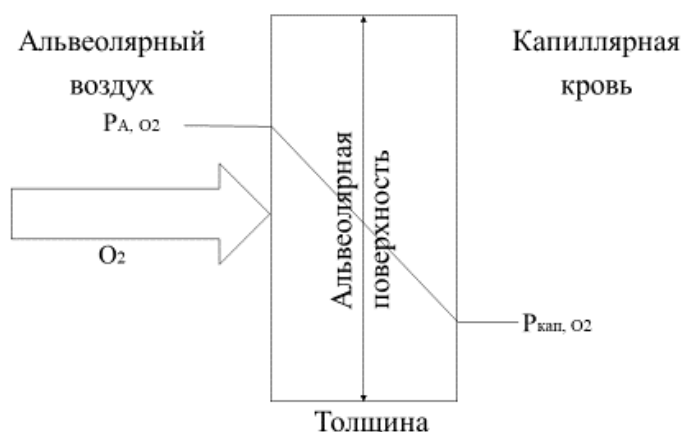
При наличии у пациента съемных зубных протезов рекомендуется не снимать их при проведении диффузионного теста, однако в ситуации, когда они мешают пациенту плотно обхватить загубник и становятся причиной утечки воздуха, следует продолжить исследование без них.

Одежда не должна сильно обтягивать и ограничивать экскурсии грудной клетки и брюшной стенки. С этой же целью за 2 часа до исследования не рекомендуется обильный прием пищи [12, 14].

## **5.2. Методические аспекты исследования диффузионной способности легких (метод однократного вдоха $CO$ с задержкой дыхания)**

В соответствии с законом Фика скорость диффузии, или переноса кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану ( $V_G O_2$ ), зависит от 3 основных факторов (рис 1):

**Рисунок 1. Схема переноса кислорода из альвеолярного воздуха в кровь**



\* Толщина - это толщина альвеолярно-капиллярной мембраны.

- площади альвеолярно-капиллярной мембраны ( $S$ ), которая состоит из альвеолярной и капиллярной стенки (чем больше площадь мембраны, тем выше диффузия);

- толщины альвеолярно-капиллярной мембраны ( $T$ ) (с увеличением толщины мембраны скорость переноса уменьшается);

- градиента парциального давления кислорода ( $\Delta P_{O_2}$ ) между альвеолярным воздухом ( $P_{A_{O_2}}$ ) и кровью легочных капилляров ( $P_{C_{O_2}}$ ) (движущее давление). Таким образом,

$$V_{GO_2} = K_D \times S \times \Delta P_{O_2} / T = K_D \times A \times (P_{A_{O_2}} - P_{C_{O_2}}) / T \quad (1),$$

где  $K_D$  – константа диффузии, которая определяется растворимостью газа (в данном случае кислорода) и его молекулярной массой.

Оценка транспорта кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану технически крайне затруднена. Это обусловлено тем, что в крови, поступающей к альвеолам, определяется некоторое количество кислорода, которым нельзя пренебречь при оценке диффузионной способности. В свою очередь, оценить перенос оксида углерода (СО) через альвеолярно-капиллярную мембрану гораздо легче, поскольку, с одной стороны, сродство гемоглобина с СО в 210 раз выше по сравнению с кислородом, с другой стороны – концентрация СО в крови ничтожно мала. Поэтому движущее давление для СО можно представить следующим уравнением:

$$\Delta P_{CO} = P_{ACO} - P_{CCO} \quad (2),$$

где  $P_{ACO}$  – парциальное давление СО в альвеолах,  $P_{CCO}$  – парциальное напряжение СО в капиллярах.

Учитывая, что парциальное напряжение СО в капиллярах очень мало ( $P_{CCO} \approx 0$ ), уравнение можно преобразовать и записать следующим образом:

$$\Delta P_{CO} \approx P_{ACO} \quad (3).$$

Перенос СО достаточно точно отражает транспорт кислорода, так как по молекулярной массе и растворимости СО близок к молекуле  $O_2$ , а его захват менее зависит от сердечного выброса [15].

Потребление СО ( $D_{LCO}$ ) упрощенно можно охарактеризовать 2 составляющими: переносом СО через альвеолярно-капиллярную мембрану, проводимость которой ( $D_M$ ) отражает диффузионные свойства мембраны, и легочным кровотоком (в том числе скоростью химической реакции связывания СО с гемоглобином ( $\Theta$ ) и объемом крови альвеолярных капилляров ( $V_C$ )), что может быть выражено следующей формулой [2]:

$$1/D_{LCO} = 1/D_M + 1/(\Theta \times V_C) \quad (4),$$

где  $D_{LCO}$  – диффузионная способность легких для монооксида углерода.

Многие физиологические процессы могут изменять  $D_M$  и/или  $\Theta \times V_C$ , а, следовательно, и  $D_{LCO}$  [1] (таблица 1).

На потребление  $CO$  оказывает влияние распределение вентиляции (потребление  $CO$  может быть измерено только в тех ацинусах, в которые молекулы  $CO$  попали во время вдоха и были удалены на выдохе). Это особенно важно при заболеваниях с неравномерной вентиляцией легких (эмфизема), когда вдыхаемый  $CO$  может попасть только в вентилируемые отделы легких, и измеренное потребление  $CO$  будет определяться прежде всего потреблением в данных отделах. В таких условиях разведение индикаторного газа, используемого для вычисления альвеолярного объема ( $V_A$ ) и общей емкости легких (ОЕЛ) при маневре однократного вдоха, отражает региональное разведение и недооценивает истинный объем легких [16]. Следовательно, необходимо учитывать, что расчетная итоговая  $D_{LCO}$  прежде всего отражает газообмен в вентилируемых отделах легких.

Расчет величины  $D_{LCO}$  осуществляется по формуле:

$$D_{LCO} = K_{CO} \times V_A \quad (5),$$

где  $V_A$  – альвеолярный объем (объем газа в легких, содержащий  $CO$  [2]),  $K_{CO}$  – фактор Крота (отражает потребление  $CO$  в легких).

$K_{CO}$  измеряется как падение концентрации альвеолярного  $CO$  ( $\Delta[CO]$ ) за единицу времени ( $\Delta t$ ) из расчета на единицу движущегося давления для  $CO$  ( $\Delta P_{CO} = P_{ACO} - P_cCO = P_{ACO} - 0 = P_{ACO}$ ):

$$K_{CO} = \Delta[CO]/\Delta t / P_{ACO} \quad (6).$$

Таким образом,  $D_{LCO}$  определяет полное потребление  $CO$  в легких за единицу времени из расчета на единицу движущего давления.

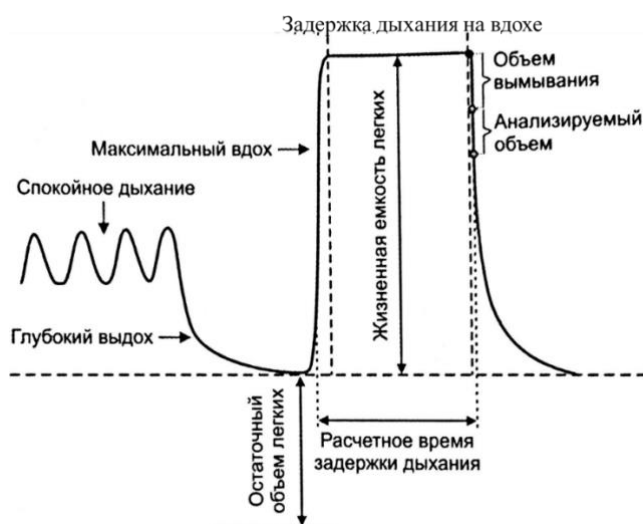
Существует несколько методик измерения диффузионной способности легких по  $CO$  [17, 18, 19]. Наиболее известными из них являются: метод возвратного дыхания (rebreathing techniques); метод устойчивого состояния (steady-state); метод однократного вдоха без задержки дыхания (intra-breath) и метод однократного вдоха с задержкой дыхания (single-breath). Последний наиболее распространен в мировой практике [2, 20, 21].

Впервые  $D_{LCO}$  была измерена методом однократного вдоха с задержкой дыхания Марией и Августом Крог (Marie Krogh, August Krogh) в 1914 г. [17]. R.E. Forstaer и соавт. модифицировали методику Крог и использовали во вдыхаемой смеси инертный газ гелий, что позволило измерить альвеолярный объем [22]. Методику продолжали совершенствовать, меняя длительность задержки дыхания, внося коррекцию по гемоглобину и карбоксигемоглобину и т.д., что улучшило качество результатов. АТО (Американское торакальное общество - American Thoracic Society – ATS) и ЕРО (Европейское респираторное общество - European Respiratory Society – ERS) рекомендуют метод однократного вдоха с задержкой дыхания как наиболее предпочтительный тест, поскольку он самый надежный, доступный и хорошо стандартизированный [2].

### **5.3. Порядок проведения исследования диффузионной способности легких методом однократного вдоха с задержкой дыхания**

Последовательность дыхательных маневров при исследовании диффузионной способности легких представлена на рисунке 2 [12]:





**Рисунок 2. Маневр выполнения диффузионного теста методом однократного вдоха с задержкой дыхания**

### *Маневр вдоха*

После установки носового зажима и мундштука пациент спокойно дышит в пневмотахометр, совершает минимум 3 спокойных дыхательных маневра, в течение времени, необходимого для того, чтобы убедиться, что ему комфортно дышать через мундштук, а носовой зажим и мундштук не дают утечку воздуха. Маневр измерения  $D_{LCO}$  начинается с нефорсированного выдоха до уровня остаточного объема легких (ООЛ). У больных с обструктивными заболеваниями легких, когда для выдоха до уровня ООЛ может потребоваться достаточно длительное время, разумно ограничить время выдоха до  $< 12$  с. Это время позволит большинству больных с бронхиальной обструкцией выдохнуть достаточно глубоко для того, чтобы во время последующего вдоха тестового газа достичь уровня максимальной ЖЕЛ. Пациенты с бронхиальной обструкцией нередко выполняют субмаксимальный вдох из-за того, что у них было мало времени для адекватного выдоха перед ингаляцией тестового газа.

После достижения уровня ООЛ к мундштуку подключается источник тестового газа, и пациент должен сделать быстрый вдох до уровня общей емкости легких (ОЕЛ).

Недостаточно глубокий вдох тестового газа (т. е. меньше известного для данного пациента значения ЖЕЛ) может оказать разное влияние на потребление  $CO$  в зависимости от того, было ли это результатом недостаточно глубокого предшествующего выдоха до уровня ООЛ (маневр выполнен на уровне ОЕЛ) либо недостаточно глубокого вдоха от уровня ООЛ (маневр выполнен на уровне ниже ОЕЛ) [12, 23-26]. В первом случае расчет альвеолярного объема ( $V_A$ ) и  $D_{LCO}$  будет точно соответствовать легочным объемам пациента и отражать потребление  $CO$  легкими на уровне ОЕЛ. Во втором случае  $V_A$  будет снижен, и величина  $D_{LCO}$  будет искажена.

В связи с этими эффектами важно, чтобы вдыхаемый объем тестового газа ( $V_I$ ) был как можно ближе к ранее измеренной ЖЕЛ. По данным, полученным в большой популяции больных, показано, что при измерении  $D_{LCO}$  объем вдоха ( $V_I$ ) должен составлять около 90 % ЖЕЛ [12, 23]. После публикации клинических рекомендаций с последующим внедрением контроля качества оборудования (2005), качество измерения  $D_{LCO}$  улучшилось настолько, что 90 % наибольшего значения измеренной ЖЕЛ теперь считается нижним пределом приемлемости для  $V_I$  [25]. Более того, отмечено, что  $V_I$  можно повысить, увеличив до 12 с время выдоха перед вдыханием тестового газа.  $V_I$  должен быть  $\geq 90$  % от наибольшего значения ЖЕЛ, полученной в день тестирования. Однако маневр может оказаться приемлемым и при  $V_I$ , составляющем 85 % от наибольшей ЖЕЛ, если  $V_A$  отличается от наибольшей  $V_A$  во всех приемлемых маневрах  $D_{LCO}$  не более чем на 200 мл, или 5 % (выбирается наибольшее значение).

Вдох должен быть быстрым, т. к. при расчете  $D_{LCO}$  предполагается мгновенное

наполнение легких [12, 26-32]. При более медленном наполнении легких уменьшается время, в течение которого легкие находятся в состоянии полного вдоха, что приводит к уменьшению потребления  $\text{CO}$ . Пациент должен вдохнуть 85 %  $V_I$  за  $< 4,0$  с. Если для вдыхания 85 %  $V_I$  требуется более длительное время, это должно быть отмечено в протоколе исследования.

### ***Задержка дыхания и маневр выдоха***

Во время задержки дыхания на расчет  $D_{LCO}$  могут повлиять как маневр Вальсальвы, так и маневр Мюллера (соответственно экспираторные или инспираторные усилия при закрытом надгортаннике), снижая или повышая кровенаполнение легких, что приведет к снижению или повышению  $D_{LCO}$  соответственно [12, 33-35]. Следовательно, интрапульмональное давление во время задержки дыхания должно быть ниже атмосферного, что лучше всего достигается, если пациент прикладывает минимальное усилие для поддержания задержки дыхания. Время задержки дыхания должно составлять  $10 \pm 2$  с, что легко может выполнить большинство больных [12, 36].

Как и при вдохе, при расчете  $D_{LCO}$  предполагается, что легкие опорожняются мгновенно [12, 37]. Существуют различные методики, допускающие более медленное опорожнение легких, но при этом экспираторный маневр должен быть плавным, нефорсированным и без колебаний или прерываний.

В классических системах время выдоха для вымывания и сбора пробы не должно превышать 4 с. У больных, у которых выдох для получения необходимой порции альвеолярного газа занимает большее время, длительность выдоха следует указать в протоколе исследования. В RGA-газоанализаторах выдох должен продолжаться до достижения ООЛ с максимальным временем выдоха 12 с, что позволяет при анализе данных для RGA-газоанализаторов более точно измерять  $V_A$ , как описано далее.

ЕРО и АТО отмечено, что между маневрами должно пройти не менее 4 мин для достаточного удаления тестового газа из легких. Для больных с бронхиальной обструкцией требуется более длительный период (не менее 10 мин). Несколько глубоких вдохов между маневрами помогут более эффективно удалить тестовый газ из легких. Во время вынужденного перерыва пациент располагается рядом с аппаратом, исследование не рекомендуется прерывать.

### ***Маневр вымывания и сбора образца***

Расчет  $D_{LCO}$  производится путем анализа альвеолярной порции выдыхаемого газа, содержащей  $\text{CO}$  и индикаторный газ. Во время выдоха пациент должен выдохнуть весь газ из анатомического «мертвого» пространства и «мертвого» пространства оборудования ( $V_D$ ); этот газ не анализируется, затем собирается альвеолярная порция. При сборе образца альвеолярного газа до достижения точки вымывания газа из «мертвого» пространства величина  $D_{LCO}$  будет занижена, тогда как задержка при сборе образца после достижения точки вымывания газа из «мертвого» пространства приведет к завышению  $D_{LCO}$  [26, 30].

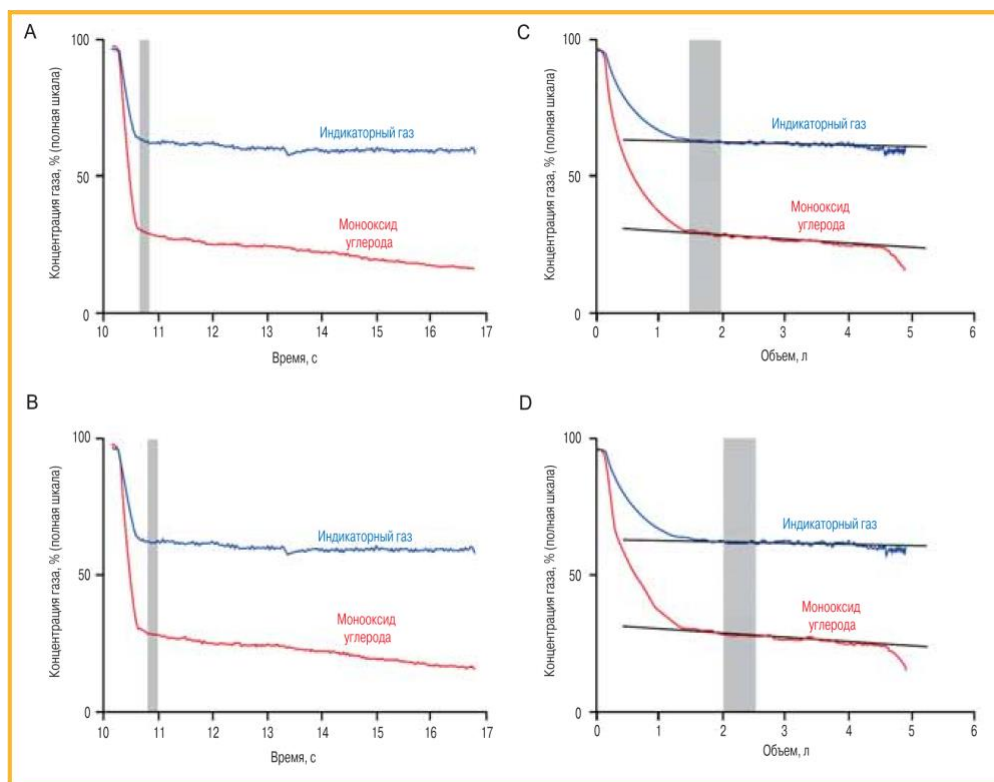
#### ***Маневр вымывания и сбора образца в классических системах***

Объем вымывания должен составлять 0,75–1,0 л в условиях температуры тела при давлении окружающей среды, насыщении водяным паром (ВТПС). Если ЖЕЛ пациента составляет  $< 2,0$  л, объем вымывания можно уменьшить до 0,5 л. Объем образца ( $SV$  – sample volume) – это объем газа, собранный после задержки дыхания и используемый для анализа альвеолярных концентраций  $\text{CO}$  и индикаторного газа. Продолжительность сбора  $VS$  влияет на измерение времени задержки дыхания. Для систем сбора образца «в мешок» необходим большой объем образца,  $VS$  составляет 0,5–1,0 л. У больных с ЖЕЛ  $< 1$  л можно использовать  $VS < 0,5$  л, если возможно подтвердить, что газ из «мертвого» пространства не попал в пробу.

#### ***Маневр вымывания и сбора образца в системах с RGA-анализаторами***

Точку вымывания газа из «мертвого» пространства можно определить по концентрации выдыхаемого индикаторного газа. Начало альвеолярного плато можно установить по точке излома, отделяющей каждую фазу периода вымывания на графике концентрации относительно объема, добавив долю объема «мертвого» пространства, измеренную по методу Фаулера (Fowler)

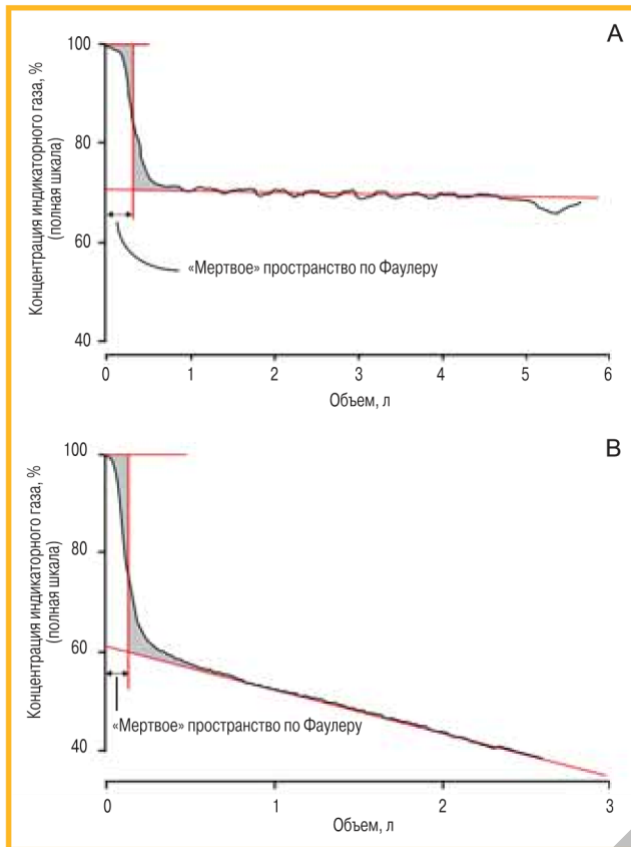
[38], к точке излома между II и III фазами [39]. Такой подход можно автоматизировать, однако для визуального определения точки вымывания «мертвого» пространства концентрация индикаторного газа должна быть отражена на кривой концентрация–объем, поскольку определение точки вымывания «мертвого» пространства с использованием кривой концентрации относительно времени ненадежно из-за достаточно высокой скорости потока в начале выдоха. Это проиллюстрировано на рисунке 3. Если оператор меняет точку сбора образца, это должно быть отражено в результатах исследования.



**Рисунок 3. Сравнение концентраций монооксида углерода и индикаторного газа**  
Воспроизведено из [40]

Сравнение концентраций монооксида углерода и индикаторного газа, представленных на графиках как функция времени (А, В) или объема (С, D). Серый столбец показывает сбор 500-миллиметрового образца выдыхаемого газа. Верхние графики (А, С) показывают сбор образца согласно компьютерному алгоритму (на основании концентрации газов и объема легких). Нижние графики (В, D) показывают сбор образца после ручной коррекции оператором с использованием графика концентрация / время. Операторы, как правило, более консервативны и могут смещать время сбора образца. Если строится график концентрации газа относительно времени, это смещение не представляется значимым. Однако если график концентрации газа строится относительно объема, степень сдвига становится более очевидной.

При использовании систем с RGA-анализаторами объем «мертвого» пространства измеряется, а не рассчитывается. Общее «мертвое» пространство  $V_D$  можно измерять по кривой вымывания индикаторного газа, используя метод Фаулера (Fowler) [38] (рисунок 4).



**Рисунок 4. Графическое представление расчета «мертвого» пространства по методу Фаулера** Воспроизведено из [40]

Графическое представление расчета «мертвого» пространства по методу Фаулера: А – у здорового человека; В – у больного хронической обструктивной болезнью легких. Вымывание индикаторного газа при одиночном вдохе представлено на графике относительно выдыхаемого объема легких от общей емкости легких. Объем, при котором затененная область над кривой вымывания индикаторного газа эквивалентна затененной области под кривой, является «мертвым» пространством по Фаулеру [38] в условиях ВТРС (температура тела, давление окружающей среды, насыщение водяным паром)

Линия линейной регрессии, отражающая наклон фазы III концентрации вымывания индикаторного газа в зависимости от объема, должна рассчитываться с использованием второй половины кривой изменения экспираторной концентрации от объема. «Мертвое» пространство по Фаулеру определяется точкой, в которой площадь под кривой между наклоном III фазы и кривой вымывания индикаторного газа равна площади между пиковой концентрацией индикаторного газа и кривой вымывания индикаторного газа. Анатомическое мертвое пространство, ( $V_{\text{Данат}}$ ), соответствует мертвому пространству Фаулера за вычетом мертвого пространства оборудования ( $V_{\text{Доборуд}}$ ), включая фильтр и / или мундштук, что предложено производителем прибора.

#### **Состав вдыхаемого газа**

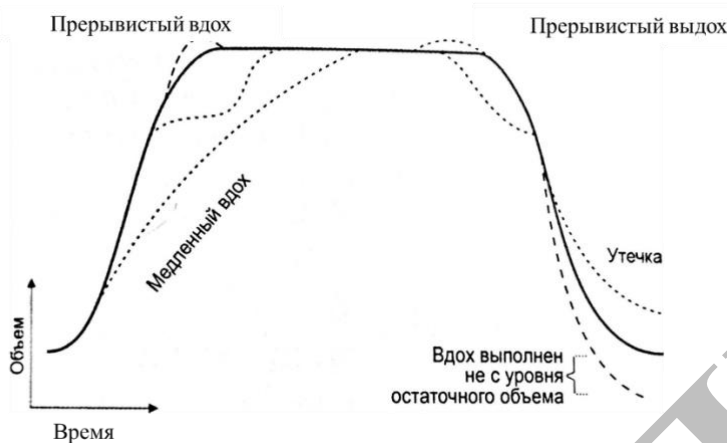
Состав тестового газа, используемого для расчета  $D_{\text{LCO}}$ , должен быть максимально приближен к следующему: 0,3 % CO, 21 % кислорода, индикаторный газ и азот. Индикаторный газ должен быть относительно нерастворимым и относительно инертным химически и биологически. Поскольку индикаторный газ применяется для определения начальной концентрации CO в альвеолах и  $V_A$ , из которого происходит поглощение CO, диффузия в газовой среде индикаторного газа должна быть аналогична таковой для CO, и он не должен мешать измерению концентрации CO. В то же время индикаторный газ не должен присутствовать в альвеолярном газе или в известной фиксированной концентрации (например, аргон).

Наиболее часто используемыми индикаторными газами являются гелий и метан. Гелий

соответствует большинству описанных критериев, однако его диффузия в газовой среде значительно выше, чем у CO. Метан обычно применяется в системах с RGA-анализаторами; его диффузия в газовой среде ближе к CO, но он имеет чуть более высокую растворимость в жидкостях, чем гелий.

#### 5.4. Критерии качества диффузионного теста

Наиболее частые ошибки, которые могут встречаться при вдохе, задержке дыхания и выдохе, показаны на рисунке 5.



**Рисунок 5. Основные ошибки при выполнении маневра однократного вдоха с задержкой дыхания (выделены пунктирной линией).** Воспроизведено из [40]

График объем–время должен иметь гладкий быстрый рост объема, который сменяется плато при задержке дыхания с последующим быстрым и гладким снижением на выдохе. График концентрации газа должен иметь очень быстрый подъем, когда подается тестовый газ, и оставаться стабильным до начала выдоха, после чего следует первоначальное быстрое снижение с гладким переходом в III фазу. Изменения этого шаблона означают наличие утечки.

#### **Критерии правильно выполненного маневра (критерии приемлемости)**

1.  $V_I \geq 90\%$  от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании либо  $V_I \geq 85\%$  от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании, если  $V_A$  не отличается на  $\geq 200$  мл, или 5 % (в зависимости от того, что больше) от наибольшего  $V_A$  в других приемлемых маневрах.
2. 85 %  $V_I$  тестового газа пациент вдохнул за  $< 4$  с.
3. Стабильная задержка дыхания в течение  $10 \pm 2$  с без признаков утечки или маневров Мюллера или Вальсальвы.
4. Сбор образца альвеолярного газа не должен занимать  $> 4$  с от начала выдоха. В системах с RGA-анализаторами сбор виртуального образца должен начаться после того, как полностью завершится вымывание «мертвого» пространства.

#### **Критерии повторяемости**

1. Получены как минимум 2 приемлемых маневра, отличающиеся друг от друга не более чем на 2 мл/мин/мм рт. ст. (0,67 ммоль/мин/кПа).
2. Поскольку вариабельность в течение одного исследования обусловлена в большей степени техническими причинами, чем физиологическими, за итоговый результат принимается

среднее значение 2 приемлемых маневров, которые соответствуют критериям повторяемости (маневры, выходящие за эти пределы, исключаются). Для соответствия критериям повторяемости возможно проведение повторных исследований в количестве до пяти. Известно, что после проведения 5 маневров отмечается повышение СОНб примерно на 3,5 % от исходного уровня [12, 41, 42], что приводит к снижению измеренной  $D_{LCO}$  примерно на 3–3,5 %, в связи с чем выполнять > 5 маневров  $D_{LCO}$  не рекомендуется.

В настоящее время используется система контроля качества, приведенная в табл. 4.

**Таблица 4. Степени контроля качества диффузионного теста.**

Степень	Степени контроля качества*		
	$V_I$ / ЖЕЛ, %	Время задержки дыхания, с	Сбор образца, с
A	$\geq 90^{**}$	8–12	$\leq 4$
B	$\geq 85$	8–12	$\leq 4$
C	$\geq 80$	8–12	$\leq 5$
D	$\leq 80$	< 8 или > 12	$\leq 5$
F	$\leq 80$	< 8 или > 12	> 5

Примечание:  $V_I$  – объем вдоха тестового газа; ЖЕЛ – жизненная емкость легких;  $V_A$  – альвеолярный объем;  $D_{LCO}$  – диффузионная способность легких по монооксиду углерода. \* – только маневр степени А соответствует всем критериям приемлемости. Результатом исследования должен быть средний показатель  $D_{LCO}$ , полученный в  $\geq 2$  маневрах, соответствующих степени А и критериям повторяемости. Если получен только 1 маневр степени А, для результата выбирают именно эту величину. Если не получено ни одного маневра степени А, маневры степени В, С и D тоже могут иметь клиническое значение. Для результата выбирают среднее значение таких маневров, но эти несоответствия должны быть отмечены в протоколе, должно быть указано, что измерение не полностью соответствует критериям качества. Маневры степени F неприемлемы; \*\* –  $V_I$ / ЖЕЛ  $\geq 85$  % и  $V_A$  не отличаются на  $\geq 200$  мл или на 5 % (в зависимости от того, что больше) от наибольшего  $V_A$  в других приемлемых маневрах.

**Степень А:** маневр соответствует всем критериям приемлемости. Результаты исследования следует представлять как среднее значение  $D_{LCO} \geq 2$  измерений, соответствующих степени А и удовлетворяющих критериям повторяемости (т. е. с разницей  $\geq 2$  мл/мин/мм рт. ст. или 0,67 ммоль/мин/кПа между ними). Если после повторного тестирования оператор не может получить 2 повторяемых маневра степени А, выбирается следующий алгоритм представления результатов исследования с комментарием, что измерение не полностью соответствует следующим критериям качества:

- если  $\geq 2$  маневров степени А не соответствуют критериям повторяемости, для результата выбирается среднее значение  $D_{LCO}$  приемлемых маневров, соответствующих критериям качества;
- если получен всего 1 маневр степени А, для результата выбирается значение  $D_{LCO}$ , полученное в этом измерении;
- если не получено ни одного приемлемого маневра степени А, для результата выбирается среднее значение  $D_{LCO}$ , полученное после проведения маневров степени В, С или D;
- если получены только маневры степени F, то  $D_{LCO}$  не может быть оценена.

## 6 Интерпретация результатов диффузионного теста

### 6.1 Коррекция должных величин диффузионной способности легких по монооксиду углерода перед интерпретацией

Значение  $D_{LCO}$  зависит от множества физиологических факторов. Помимо возраста, пола, роста и, возможно, этнических факторов,  $D_{LCO}$  изменяется в зависимости от уровня Нб, показателей объема легких, СОНб,  $P_{iO_2}$  (парциального давления кислорода в воздухе, например, на высоте), физической нагрузки и положения тела. Рекомендуется, чтобы коррекция по этим факторам была внесена в должные величины, а не в измеренное значение  $D_{LCO}$ .  $D_{LCO}$  долж.

вычисляется из измерений у здоровых лиц с нормальным уровнем Hb и минимальным содержанием СОHb, находящихся в покое, в положении сидя, при дыхании комнатным воздухом. Если какое-то из этих условий не выполняется, требуется соответствующая коррекция должного значения.

### **Коррекция по гемоглобину**

Важным фактором транспорта СО является соединение СО с Hb, поэтому величина  $D_{LCO}$  зависит от концентрации гемоглобина [43, 44]. Существует несколько подходов для коррекции  $D_{LCO}$  по гемоглобину, используя формулы, предложенные J. E. Cotes и соавт. [2, 4]:

$$D_{LCO} \text{ должн., скорректированная по Hb} = D_{LCO} \text{ должн.} \times (1,7 \text{ Hb} / (10,22 + \text{Hb})) \quad (7),$$

где концентрация Hb выражена в г/дл.

Эта формула применяется у мужчин и подростков, при этом по умолчанию в качестве должной концентрации Hb используется величина 14,6 г/дл (9 ммоль/л в единицах СИ). В этом случае численное значение корректирующего множителя равно 1. Следовательно, у мужчин с концентрацией гемоглобина ниже 14,6 г/дл после коррекции должного значения измеренная  $D_{LCO}$  (% от должн.) будет выше. И, наоборот, у мужчин с концентрацией Hb выше 14,6 г/дл после коррекции должного значения измеренная  $D_{LCO}$  (% от должн.) будет ниже. Изменение концентрации Hb на 1 г/дл приводит к изменению должного значения  $D_{LCO}$  примерно на 2,7-2,9% (при больших отклонениях концентрации Hb от 14,6 г/дл изменения должного значения  $D_{LCO}$  увеличиваются, так как зависимость нелинейная).

У женщин и детей младше 15 лет должная концентрация Hb по умолчанию равна 13,4 г/дл (8,26 ммоль/л в единицах СИ), формула для коррекции выглядит следующим образом:

$$D_{LCO} \text{ должн., скорректированная по Hb} = D_{LCO} \text{ должн.} \times (1,7 \text{ Hb} / (9,38 + \text{Hb})) \quad (8)$$

Приведенные формулы корректируют не измеренные у пациентов величины, а должные значения.

Второй подход, который часто применяется производителями оборудования для измерения диффузионной способности легких, основан на коррекции не должного значения, а измеренной величины. Формулы для коррекции измеренных значений  $D_{LCO}$  ( $D_{LCO}$  корр) по концентрации Hb у мужчин и женщин будут выглядеть следующим образом:

$$D_{LCO}, \text{ корр} = D_{LCO} \text{ измеренная} \times (10,22 + \text{Hb}) / (1,7 \times \text{Hb}) \quad (9)$$

$$D_{LCO}, \text{ корр} = D_{LCO} \text{ измеренная} \times (9,38 + \text{Hb}) / (1,7 \times \text{Hb}) \quad (10).$$

Измеренные величины  $D_{LCO}$  в % от должного значения, полученные разными способами коррекции, не отличаются друг от друга. Однако предпочтительным с физиологической точки зрения является первый подход.

### **Коррекция по карбоксигемоглобину**

В большинстве лабораторий не измеряют концентрацию карбоксигемоглобина (СОHb) и не пересчитывают измеренную  $D_{LCO}$ . В норме концентрация карбоксигемоглобина не превышает 1-2% [4], однако сигаретный дым или профессиональный контакт с угарным газом может значительно повысить уровень СО в крови [1]. Чтобы избежать ложных результатов, связанных с внешним воздействием, следует воздержаться от курения перед исследованием. Кроме того, концентрация карбоксигемоглобина может немного повыситься за счет вдыхания газовой смеси, содержащей СО, при исследовании  $D_{LCO}$ . Т.М. Frey и соавт. обнаружили, что после каждого измерения  $D_{LCO}$  методом однократного вдоха с задержкой дыхания концентрация

карбоксигемоглобина увеличивается примерно на 0,7% [45]. При повышении концентрации карбоксигемоглобина измеренная диффузионная способность снижается как в результате увеличения остаточного парциального давления СО в крови (следовательно, уменьшается движущееся давление, т.е. уменьшается градиент парциального напряжения СО между альвеолярным воздухом и кровью), так и за счет уменьшения числа участков Нb, доступных для соединения с СО [46].

При коррекции  $D_{LCO}$  по карбоксигемоглобину следует помнить, что каждое повышение концентрации карбоксигемоглобина на 1% приводит к снижению  $D_{LCO}$  примерно на 0,8-1% [47]. Способы коррекции  $D_{LCO}$  по карбоксигемоглобину такие же, как и при коррекции по гемоглобину. ЕРО и АТО [2] рекомендуют проводить коррекцию должного значения  $D_{LCO}$  по следующей формуле:

$$D_{LCO} \text{ долж., скорректированная по } COHb = D_{LCO} \text{ долж.} \times (102\% \times COHb\%) / 100 \quad (11)$$

Таким образом, если концентрация карбоксигемоглобина ниже 2%, коррекции не требуется (должные значения учитывают такой уровень СО в крови). При возрастании или подозрении на возрастание концентрации карбоксигемоглобина необходима коррекция результатов перед их интерпретацией.

### **Коррекция по парциальному давлению альвеолярного кислорода**

Парциальное напряжение кислорода в легочных капиллярах влияет на потребление СО и определяется главным образом парциальным давлением кислорода во вдыхаемом воздухе ( $P_{iO_2}$ ). За нормальное значение принимают  $P_{AO_2} = 100$  мм рт.ст. и  $P_{iO_2} = 150$  мм рт.ст. (при дыхании атмосферным воздухом на уровне моря). При изменении парциального давления кислорода (оно повышается при ингаляции кислорода или снижается при подъеме над уровнем моря)  $D_{LCO}$  изменяется примерно на 0,35% на 1 мм рт.ст.  $P_{AO_2}$  (на 0,31% на 1 мм рт.ст.  $P_{iO_2}$ ). [48, 49, 50].

Математические формулы для коррекции должных значений  $D_{LCO}$  выглядят следующим образом:

$$D_{LCO} \text{ долж., скорректированная по } P_{AO_2} = D_{LCO} \text{ долж.} / (1,0 + 0,0035 \times (P_{AO_2} - 100)) \quad (12)$$

$$D_{LCO} \text{ долж., скорректированная по } P_{iO_2} = D_{LCO} \text{ долж.} / (1,0 + 0,0031 \times (P_{iO_2} - 150)) \quad (13),$$

где  $P_{iO_2} = 0,21 \times (\text{барометрическое давление} - 47)$ ; все показатели давления измерены в мм рт.ст. [2, 51].

## **6.2 Должные величины**

Количественную оценку данных исследования диффузионной способности легких проводят путем сопоставления измеренных величин с их должными значениями, которые получены при обследовании здоровых некурящих лиц (имеющих нормальный уровень Нb: принимаемый за  $14,6 \text{ г} \cdot \text{дл}^{-1}$  ( $9 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) у лиц мужского пола старше 15 лет и  $13,4 \text{ г} \cdot \text{дл}^{-1}$  ( $8,26 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) у взрослых женщин и детей моложе 15 лет). Должные величины зависят от антропометрических параметров (в основном роста), пола, возраста и расы.

Существует множество систем должных величин, из которых в практической работе лучше всего зарекомендовала система, разработанная в 1993 году Европейским сообществом стали и угля [52]. В Российской Федерации были разработаны отечественные системы должных величин Клемент Р.Ф. и соавт. для взрослых и лиц младше 18 лет [53]. Все эти системы разработаны для европейской популяции на основе единой методологии и в оценке данных исследования диффузионной способности легких они демонстрируют высокую согласованность [54].



Возможность применения системы должных величин ограничена параметрами здоровых лиц, данные которых использовались для разработки. Прежде всего важна расовая идентичность, также важно соответствие обследуемых по росту и возрасту. Следует избегать экстраполяции должных величин за пределы указанных диапазонов роста и возраста. Если показатели возраста или роста пациента все же выходят за границы популяции, для которой были разработаны должные величины, то в протоколе исследования необходимо указать, что при определении должных значений была проведена экстраполяция данных.

В 2017 году экспертная группа Европейского респираторного общества опубликовала работу по стандартизации должных значений для показателей диффузионного теста ( $DL_{CO}$ ,  $V_A$ ,  $KCO$ ) (Global Lung function Initiative — GLI) в возрастном диапазоне от 5 до 85 лет (от 4,5 до 91 — возраст популяции, которую обследовали для разработки должных) [55]. Однако система должных величин для исследования диффузионной способности легких имеет ограничения применения в связи с разработкой должных величин только для европейской популяции. В связи с этим при использовании должных величин исследования диффузионной способности легких системы GLI 2017 расовая принадлежность должна быть отражена в итоговом протоколе исследования [55].

Система должных величин характеризует диапазон нормальных значений показателя, соответствующий здоровой популяции. Для определения этого диапазона используют уравнение регрессии и соответствующую ему величину стандартного отклонения — standard deviation (SD). С помощью уравнения рассчитывают должную величину (долж.), представляющую собой среднее арифметическое значение показателя, и SD, характеризующее разброс (дисперсию) значений показателя, характерный для данной популяции. При оценке дыхательной системы за диапазон нормальных значений принимают 90% доверительный интервал, соответственно актуальную для анализа диффузионного теста нижнюю границу нормы ( $НГ_{абс}$ ) и верхнюю границу нормы в абсолютных величинах ( $ВГ_{абс}$ ) определяют по формулам:

$$НГ_{абс} = \text{должное значение} - 1,645SD,$$

$$ВГ_{абс} = \text{должное значение} + 1,645SD.$$

Современные диагностические системы позволяют выводить на экран и в протокол не только средние значения должных величин, но и значения НГН и ВГН. Однако следует с осторожностью использовать НГН и ВГН для оценки отклонений показателей от нормы, тщательно анализируя клинические, рентгенологические данные и возраст пациента.

Наличие патологических отклонений каждого из показателей предлагается определять по z-критерию. По z-критерию определяют, насколько измеренная величина показателя отличается от его должного значения, при этом мерой отклонения служит SD. Значения z-критерия от  $-1,645$  до  $+1,645$  соответствуют диапазону нормальных значений для всех показателей диффузионного теста. Кроме того, z-критерий служит универсальным средством оценки выраженности выявленных отклонений от нормы. Степень изменения любого из показателей диффузионного теста можно определить с помощью единой шкалы (табл. 5) [56].

**Таблица 5. Оценка выраженности снижения  $DL_{CO}$  по z-оценке**

Выраженность отклонений	Диапазон значений
Легкая степень	$-1,645 \leq z\text{-оценка} < -2,500$
Средняя степень	$-2,510 \leq z\text{-оценка} < -4,000$
Тяжелая степень	$z\text{-оценка} < -4,100$

### 6.3 Анализ результатов диффузионного теста

Как было указано выше, газообменная функция легких оценивается по поглощению окиси углерода CO (в качестве заместителя кислорода) легкими. Общее поглощение CO определяется площадью поверхности альвеолярно-капиллярной мембраны и диффузионными свойствами,

объемом гемоглобина капиллярной крови, контактирующим с альвеолярным газом и скоростью реакции (⊖) между гемоглобином и СО.

Для оценки газообмена производятся измерения КСО (измеренное изменение концентрации СО в течении времени) и  $V_A$  (объем газа, содержащего монооксид углерода, измеренный путем разбавления инертного индикаторного газа во вдыхаемом объеме). Их произведение ( $D_{LCO}=КСО \times V_A$ ) является ключевым показателем, который оценивается при анализе диффузионной способности легких.

Диапазон нормальных значений для  $D_{LCO}$  и  $V_A$  – это диапазон между 5-м и 95-м перцентилями гистограммы должных значений. Поэтому для более точного анализа полученного результата целесообразно вывести на экран не только абсолютное значение измеренного показателя, но и абсолютное значение диапазона нормальной величины [14]. В условиях нормального  $V_A$  КСО также имеет значения между 5-м и 95-м перцентилями. Однако при уменьшении объемов легких КСО будет повышаться нелинейно (снижение объема газа в легких приводит к более быстрым изменениям концентрации СО вследствие более высокого отношения площади поверхности к объему), и, следовательно, этот «нормальный» диапазон для КСО постепенно теряет значение при сниженных легочных объемах. Следовательно, при сниженном  $V_A$  «нормальный» показатель КСО (выраженный как  $D_{LCO} / V_A$ ) не может «корректировать» низкие легочные объемы [57]. Снижение показателя КСО при низком  $V_A$  малоинформативно. Алгоритм интерпретации результатов диффузионного теста представлен на рис. 6

Нормальное значение  $D_{LCO}$  зависит от возраста (уменьшается с возрастом), пола ( $D_{LCO}$  ниже у женщин, чем у мужчин), роста (у высоких лиц  $D_{LCO}$  выше).  $D_{LCO}$  также зависит от объема вдыхаемого газа (чем меньше объем, тем ниже  $D_{LCO}$ );  $D_{LCO} / V_A$  в этих условиях меняется незначительно.

Для правильной интерпретации результатов исследования  $D_{LCO}$  следует учитывать данные спирометрии и бодиплетизмографии [58]. Снижение  $D_{LCO}$  при нормальных значениях спирометрии и легочных объемов может подтверждать анемию, легочные сосудистые нарушения, начальные проявления интерстициального заболевания легких (ИЗЛ).

Нормальное значение  $D_{LCO}$  при наличии данных за рестриктивные нарушения могут быть следствием внелегочной патологии, такой как: нейромышечные нарушения, изменения грудной клетки (например, болезнь Бехтерева), заболевания плевральной полости, ожирение.

Снижение  $D_{LCO}$  при наличии данных за обструктивные нарушения может наблюдаться у больных с эмфиземой, муковисцидозом, бронхолитом, бронхоэктазами, саркоидозом органов дыхания, диффузной формой лимфангиолейомиоматоза, легочным лангергансоклеточным гистиоцитозом. [59, 60].

Рассмотрение показателей  $D_{LCO}$  и  $V_A$  в комплексе позволяет проводить более точную интерпретацию результатов исследования. При снижении  $D_{LCO}$  пропорционально  $V_A$  предполагается снижение участия в газообмене как легочного (паренхиматозного), так и сосудистого компонента ( $НГН > КСО < ВГН$ , проявляется незначительным снижением или нормальным КСО и, следовательно,  $D_{LCO}/V_A$ ). При снижении  $D_{LCO}$  в меньшей степени, чем  $V_A$  имеет место недостаточное усилие при выполнении маневра, или наличие внелегочных рестриктивных нарушений, или мышечной слабости ( $КСО > ВГН$ , повышенное КСО или  $D_{LCO}/V_A$ ). При снижении  $D_{LCO}$  в большей степени, чем  $V_A$  предполагаются в большей степени структурные нарушения (изменения легочной паренхимы) ( $КСО < НГН$ , сниженное КСО или  $D_{LCO}/V_A$ ).

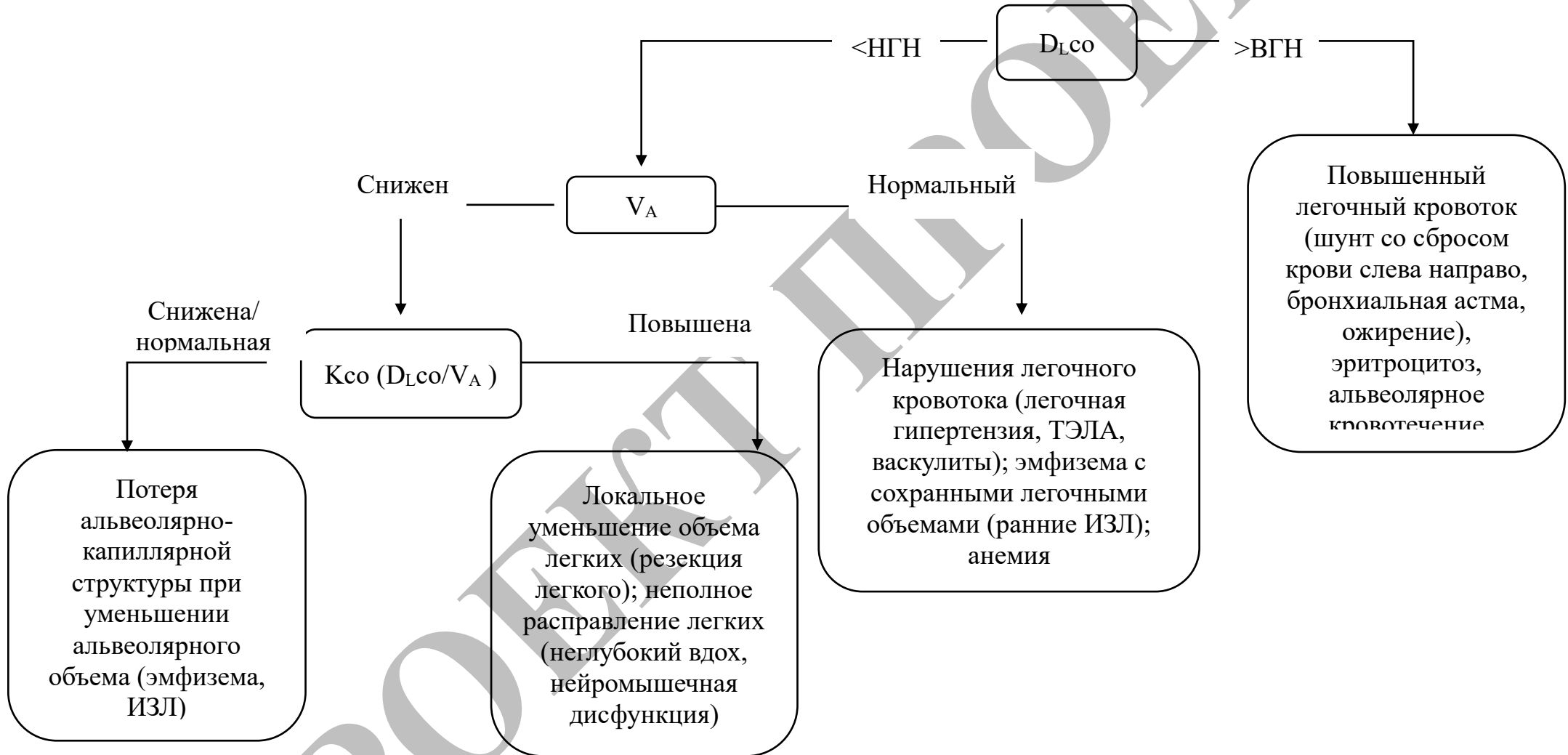
Причины повышения и снижения  $D_{LCO}$  представлены в таблице 1.

При интерпретации результатов диффузионного теста также необходимо сравнить  $V_A$  с ОЕЛ, полученной при бодиплетизмографии, чтобы определить, может ли неравномерное распределение тестового газа способствовать снижению  $D_{LCO}$  (поскольку поглощение СО можно определить только для областей, в которых распределяются тестовые газы). Нормальное значение отношения  $V_A/ОЕЛ$  у взрослых пациентов составляет  $\sim 0,85-0,90$  [61]. При снижении этого отношения ниже 0,85 предполагается нарушения смешивания (распределения) газов, что отражается в снижении  $D_{LCO}$ , что является возможным признаком наличия эмфиземы. В случае,

когда бодиплетизмография не проводилась косвенно судить о неравномерности распределения газа можно по крутому нисходящему наклону кривой инертного газа во время выдоха на графике при выполнении диффузионного теста [62].

ПРОЕКТ ПРОЕКТ

Рисунок 6. Подход к интерпретации результатов исследования диффузионной способности легких



**Рисунок 6. Подход к интерпретации результатов исследования диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $D_{LCO}$ ).**

Первоначально необходимо определить, является ли показатель  $D_{LCO}$  сниженным или повышенным, основываясь на нижней и верхней границах, определяемых 5-м и 95-м перцентилями должных значений. Высокий показатель  $D_{LCO}$  почти всегда обусловлен повышенным объемом легочного кровотока, например, при шунте слева направо, повышенным гемоглобином, например, при эритроцитозе, или при альвеолярном кровотоке [Saydain G, Beck KC, Decker PA, et al. Clinical significance of elevated diffusing capacity. Chest 2004; 125: 446–452.]. Далее необходимо оценить альвеолярный объем ( $V_A$ ) и коэффициент переноса легких для окиси углерода ( $KCO$ ). Если показатель  $V_A$  в пределах нормальных значений, то это может свидетельствовать о поражении легочных сосудов, об эмфиземе с сохраненными легочными объемами или об анемии. Если показатель  $V_A$  низкий, а  $KCO$  низкий или нормальный, то обычно наблюдается потеря альвеолярно-капиллярной структуры, например, при эмфиземе или интерстициальном заболевании легких (ИЗЛ) с уменьшением объема легких. Если  $V_A$  низкий, а  $KCO$  высокая, то имеется состояние низкого объема легких либо из-за локализованной потери объема легких, например, из-за резекции легкого, которая может несколько повысить  $KCO$ , либо из-за неполного расправления легких, например, из-за невозможности полностью вдохнуть, что может существенно увеличить  $KCO$  [56].

### Список литературы:

1. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Под редакцией О.И. Савушкиной, А.В. Черняка. Руководство для врачей. - М.: 000 <<Фирма СТРОМ>>, 2017.
2. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):720-35. doi: 10.1183/09031936.05.00034905. PMID: 16204605
3. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 1-я). Пульмонология. 2019;29(2):149-158. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-149-158>
4. Cotes J. Effect of variability in gas analysis on the reproducibility of the pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Thorax*. 1963; 18: 151-154. <https://doi.org/10.1136/thx.18.2.151>.
5. Chinn D.J., Naruse Y., Cotes J.E. Accuracy of gas analysis in lung function laboratories. *Thorax*. 1986; 41 (2): 133- 137. <https://doi.org/10.1136/thx.41.2.133>
6. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique: 1995 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 152 (6, Pt 1): 2185-2198. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.6.8520796>.
7. Gardner RM, Clausen JL, Crapo RO, Epler GR, Hankinson JL, Johnson JL Jr, Plummer AL. Quality assurance in pulmonary function laboratories. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Sep;134(3):625-7. doi: 10.1164/arrd.1986.134.3.625. PMID: 3752719.
8. Glissmeyer E.W., Jensen R.L., Crapo R.O. et al. Initial testing with a carbon monoxide diffusing capacity simulator. *J. Invest. Med*. 1999; 47: 37A.
9. Hegewald M.J., Jensen R.L., Teeter J.G. et al. Long-term intersession variability for single-breath diffusing capacity. *Respiration*. 2012; 84 (5): 377-384. <https://doi.org/10.1159/000334699>.
10. Okubo T., Lenfant C. Calibration of gas chromatograph without standardized gas mixtures. *Respir. Physiol*. 1968; 4 (2): 255-259.
11. Jensen R.L., Crapo R.O. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir. Care*. 2003; 48 (8): 777-782. Available at: [http://rc.rcjournal.com/content/48/8/777?ijkey=56e479eaa589c562ad77ade6cdc8206525bdf8ad&keytype=tf\\_ipsecsha](http://rc.rcjournal.com/content/48/8/777?ijkey=56e479eaa589c562ad77ade6cdc8206525bdf8ad&keytype=tf_ipsecsha)
12. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 2-я). Пульмонология. 2019;29(3):269-291. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291>
13. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):505-12. doi: 0.1183/09031936.00086313. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23988764.
14. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600016;
15. Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med*. 2001 Dec;22(4):637-49. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70057-5. PMID: 11787656.
16. Roberts CM, MacRae KD, Seed WA. Multi-breath and single breath helium dilution lung volumes as a test of airway obstruction. *Eur Respir J*. 1990 May;3(5):515-20. PMID: 2376248.
17. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol*. 1915 May 12;49(4):271-300. doi: 10.1113/jphysiol.1915.sp001710. PMID: 16993296; PMCID: PMC1420569.
18. Leathart GL. Steady-state diffusing capacity determined by a simplified method. *Thorax*. 1962 Dec;17(4):302-7. doi: 10.1136/thx.17.4.302. PMID: 13928849; PMCID: PMC1018715.
19. Meyer M, Scheid P, Riepl G, Wagner HJ, Piiper J. Pulmonary diffusion capacities for O<sub>2</sub> and CO measured by a rebreathing technique. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981 Dec;51(6):1643-50. doi: 10.1152/jappl.1981.51.6.1643. PMID: 7319894.

20. Coburn RF, Forster RE, Kane PB. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest.* 1965 Nov;44(11):1899-910. doi: 10.1172/JCI105296. PMID: 5845666; PMCID: PMC289689.
21. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993 Mar;16:41-52. PMID: 8499053
22. Forster RE, Fowler WS, Bates DV, Van Lingen B. The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath-holding. *J Clin Invest.* 1954 Aug;33(8):1135-45. doi: 10.1172/JCI102987. PMID: 13183999; PMCID: PMC438554.
23. 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>.
24. Filley G.F., MacIntosh D.J., Wright G.W. Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during exercise. *J. Clin. Invest.* 1954; 33 (4): 530-539. <https://doi.org/10.1172/JCI102923>.
25. Leech J.A., Martz L., Liben A., Becklake M.R. Diffusing capacity for carbon monoxide: the effects of different durations of breath-hold time and alveolar volume and of carbon monoxide back pressure on calculated results. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (5): 1127-1129.
26. McGrath M.W., Thomson M.L. The effect of age, body size and lung volume change on alveolar-capillary permeability and diffusing capacity in man. *J. Physiol. (Lond.)* 1959; 146 (3): 572-582.
25. Wise R.A., Teeter J.G., Jensen R.L. et al. Standardization of the single-breath diffusing capacity in a multicenter clinical trial. *Chest.* 2007; 132 (4): 1191-1197. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0455>.
26. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Improved accuracy and precision of single-breath CO diffusing capacity measurements. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (1): 1306-1313. <https://doi.org/10.1152/jappl.1981.51.5.1306>.
27. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Overestimation of the single-breath carbon monoxide diffusing capacity in patients with air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129 (3): 403-408.
28. Cotton D.J., Soparkar G.R., Graham B.L. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med. Clin. North Am.* 1996; 80 (3): 549-564.
29. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Effect of breathhold time on DLCO (SB) in patients with airway obstruction. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58 (4): 1319-1325. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.58.4.1319>.
30. Jones R.S., Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.* 1961; 46: 131-143.
31. Chinn D.J., Harkawat R., Cotes J.E. Standardization of single-breath transfer factor (TLCO); derivation of breathholding time. *Eur. Respir. J.* 1992; 5 (4): 492-498. Available at: [https://erj.ersjournals.com/content/5/4/492?ijkey=cd3a5ea09782d695a9b84a6cb9f56925911e3f46&keytype=2=tf\\_ipsecsha](https://erj.ersjournals.com/content/5/4/492?ijkey=cd3a5ea09782d695a9b84a6cb9f56925911e3f46&keytype=2=tf_ipsecsha).
32. Ferris B.G. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118 (6, Pt 2): 1-120.
33. Smith T.C., Rankin J. Pulmonary diffusing capacity and the capillary bed during Valsalva and Müller maneuvers. *J. Appl. Physiol.* 1969; 27 (6): 826-833. <https://doi.org/10.1152/jappl.1969.27.6.826>.
34. Huang Y.C., MacIntyre N.R. Real-time gas analysis improves the measurement of single-breath diffusing capacity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (4): 946-950. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/146.4.946>.
35. Comroe J.H. Physiology of respiration: an introductory text. The 2nd Edition. Chicago: Year Book Medical Publisher; 1974
36. Welle I., Eide G.E., Bakke P., Gulsvik A. Applicability of the single-breath carbon monoxide diffusing capacity in a Norwegian Community Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1745-1750. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9712123>.
37. Graham B.L., Dosman J.A., Cotton D.J. A theoretical analysis of the single breath diffusing capacity for carbon monoxide. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1980; 27 (4): 221-227.
38. Fowler W.S. Lung function studies. II. The respiratory dead space. *Am. J. Physiol.* 1948; 154 (3): 405-

416.

39. Stuart-Andrews C.R., Kelly V.J., Sands S.A. et al. Automated detection of the phase III slope during inert gas washout testing. *J. Appl. Physiol.* 2012; 112 (6): 1073-1081. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00372.2011>.
40. MacIntyre N., Crapo R., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720-735. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>.
41. Zavorsky G.S. The rise in carboxyhemoglobin from repeated pulmonary diffusing capacity tests. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013; 186 (1): 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.01.001>.
42. Frey T.M., Crapo R.O., Jensen R.L., Elliott C.G. Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136 (6): 1381-1384. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.6.1381>.
43. Marrades RM, Diaz O, Roca J, Campistol JM, Torregrosa JV, Barberà JA, Cobos A, Félez MA, Rodriguez-Roisin R. Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jan;155(1):236-41. doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001318. PMID: 9001318.
44. Viegi G, Baldi S, Begliomini E, Ferdeghini EM, Pistelli F. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide: effects of adjustment for inspired volume dead space, carbon dioxide, hemoglobin and carboxyhemoglobin. *Respiration.* 1998;65(1):56-62. doi: 10.1159/000029227. PMID: 9523369.
45. Frey TM, Crapo RO, Jensen RL, Elliott CG. Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am Rev Respir Dis.* 1987 Dec;136(6):1381-4. doi: 10.1164/ajrccm/136.6.1381. PMID: 3688643.
46. Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, Baldacci S, Modena P, Pedreschi M, Di Pede F, Mammini U, Giuntini C. CO diffusing capacity in a general population sample: relationships with cigarette smoking and airflow obstruction. *Respiration.* 1993;60(3):155-61. doi: 10.1159/000196192. PMID: 8210720.
47. Roughton FJ, Forster RE. 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 Sep;11(2):290-302. doi: 10.1152/jappl.1957.11.2.290. PMID: 13475180.
48. "2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung." Brian L. Graham, Vito Brusasco, Felip Burgos, Brendan G. Cooper, Robert Jensen, Adrian Kendrick, Neil R. MacIntyre, Bruce R. Thompson and Jack Wanger. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600016. *Eur Respir J.* 2018 Nov;52(5).
49. Gray G, Zamel N, Crapo RO. Effect of a simulated 3,048 meter altitude on the single-breath transfer factor. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986 Sep-Oct;22(5):429-31. PMID: 3099869.
50. Kanner RE, Crapo RO. The relationship between alveolar oxygen tension and the single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1986 Apr;133(4):676-8. doi: 10.1164/arrd.1986.133.4.676. PMID: 3963633.
51. C.D. Ruppel's Manual of pulmonary Function Testing / Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc., 10 th edition, 2013, P. 86-87.
52. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl. 16, 5-40.
53. Клемент Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.- Л., 1987.- С.5-20
54. Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Новые подходы к дифференциальной диагностике синдромов вентиляционных нарушений 2017 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2017. - Т. 1. - №65. - С. 8. doi: 10.12737/article\_59aca3bd1aa8e8.39408462
55. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, Hall GL; Global Lung Function Initiative TLCO working group; Global Lung Function Initiative (GLI) TLCO. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J.* 2017 Sep 11;50(3):1700010. doi: 10.1183/13993003.00010-2017. Erratum in: *Eur Respir J.* 2020 Oct 15;56(4): PMID: 28893868.
56. Stanojevic S., Kaminsky D. Miller M. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60: 2101499 [DOI: 10.1183/ 13 993 00301499-2021



57. Glady CA, Aaron SD, Lunau M, et al. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. *Chest* 2003; 123: 1939–1946
58. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68. doi: 10.1183/09031936.05.00035205. PMID: 16264058.
59. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Feb;151(2 Pt 1):527-33. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842216. PMID: 7842216.
60. McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax*. 1992 Mar;47(3):144-9. doi: 10.1136/thx.47.3.144. PMID: 1519189; PMCID: PMC1021001.
61. Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 132–139
62. Hughes JM, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/VA). *Eur Respir J* 2001; 17: 168–174.
63. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, et al. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Lack of clinical relevance. *Chest* 1989; 96: 1036–1042.

## Приложение.

### Протокол исследования диффузионной способности легких

Параметры, которые рекомендуется включить в протокол исследования диффузионной способности легких по рекомендациям ЕРО и АТО, представлены в таблице 6:

**Таблица 6. Требования к представлению результатов измерения диффузионной способности легких по монооксиду углерода**

Показатель*	Требования
$D_{LCO}$ (некорректированная)	Обязательно
$D_{LCO}$ (корректированная по $P_B$ )	То же
$D_{LCO}$ (НГН и / или Z-критерий)	– " –
$D_{LCO}$ долж.	– " –
$D_{LCO}$ долж., скорректированное	Необязательно (если вносились какие-либо коррекции, требуется пояснить их)
$D_{LCO}$ , %долж.	Обязательно
$V_A$ (ВTPS)	То же
$V_A$ (НГН и / или Z-критерий)	– " –
$V_A$ , %долж.	Необязательно
КСО	Обязательно
КСО (НГН и / или Z-критерий)	То же
КСО <sub>долж.</sub>	– " –
КСО, %долж.	– " –
$P_B$	– " –
$t_{BH}$	– " –
$V_I$ (ВTPS)	– " –
Анатомическое «мертвое» пространство (по Фаулеру)	Обязательно для RGA-систем
ОЕЛ <sub>sb</sub>	То же
Источник должных значений	Обязательно
Степень качества теста	Рекомендуется (включая % вариабельности в приемлемых маневрах $D_{LCO}$ )
Комментарии оператора	Обязательно (число маневров, число приемлемых маневров)
Графики	Обязательно (маневр полностью и график концентрации выдыхаемого газа относительно объема с указанием периода сбора образца в RGA-системах)
Нб	Необязательно (требуется, если показатель использовался для коррекции $D_{LCO}$ ) (по возможности, уровень Нб следует учитывать при интерпретации)
СОНб	То же
Альтернативные расчеты (например, расчет $D_{LCO}$ по методу «трех уравнений», нормализованный угол наклона фазы III)	Необязательно

Примечание: ВTPS – температура тела, давление окружающей среды, насыщение водяным паром; НГН – нижняя граница нормы;  $D_{LCO}$  – диффузионная способность легких по монооксиду углерода;  $V_A$  – альвеолярный объем, КСО – трансфер-коэффициент легких по монооксиду углерода; РВ – барометрическое давление; tВН – время задержки дыхания;  $V_I$  (ВTPS) – объем вдоха в условиях ВTPS;  $V_A$  (ВTPS) – альвеолярный объем в условиях ВTPS; ОЕЛsb – общая емкость легких, измеренная при оценке  $D_{LCO}$  методом одиночного вдоха; Нb – гемоглобин; СОНb – карбоксигемоглобин; RGA – быстродействующие газоанализаторы; \* – для  $D_{LCO}$ ,  $V_A$ , КСО, tВН,  $V_I$ , VDanat и ОЕЛsb представляют средние величины приемлемых и повторяемых маневров.

Системы  $D_{LCO}$  должны представлять результат измерения некорректированной  $D_{LCO}$ ,  $D_{LCO}$ , скорректированную по РВ (barometric pressure - барометрическому давлению), нижнюю границу нормы (НГН)  $D_{LCO}$  и z-критерий, должное значение и % долж., КСО, НГН КСО и z-критерий, КСО<sub>долж.</sub> и % долж. Любые коррекции (например, по гемоглобину, карбоксигемоглобину или парциальному давлению альвеолярного кислорода) также должны быть представлены вместе с данными, по которым проводилась коррекция. При возможности должны указываться отдельно измеренная ОЕЛ и отношение  $V_A/OEL$ , хотя это остается на усмотрение специалиста. Также следует указать среднее значение  $V_I$ . Если ЖЕЛ измерялась отдельно, она также должна быть указана для контроля точности измерения  $V_I$ . Кроме того, следует включить в протокол исследования комментарии относительно качества выполненных измерений. Хотя при интерпретации результатов функционального исследования внешнего дыхания предпочтительно применять z-критерий, но, учитывая продолжающееся во многих лабораториях использование такого показателя, как % долж., рекомендуется сохранить возможность представлять в протоколе как z-критерий, так и % долж.

Кроме того, итоговый документ должен содержать, помимо результатов исследования, демографические данные пациента и параметры окружающей среды в таком виде, который позволил бы пользователю импортировать эти данные и, наоборот, экспортировать свои собственные данные в эту электронную форму.