

## Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей

С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва

## Current possibilities of functional diagnosis of external respiration in children

S.E. Tsyplenkova, Yu.L. Mizernitskiy

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Представлены современные методики оценки функции внешнего дыхания у детей, в том числе младшего возраста. Особое внимание уделено высокоточной ультразвуковой спирометрии, оценке статических легочных объемов и индекса неравномерности вентиляции методом вымывания азота кислородом; оценке параметров спокойного дыхания у детей раннего возраста (импульсная осциллометрия, метод прерывания воздушного потока, бронхофонография), а также изучению биомаркеров состояния респираторного тракта (газоаналитические методики с фракционным определением оксида азота, оксида углерода, анализ конденсата выдыхаемого воздуха и состава индуцированной мокроты).

**Ключевые слова:** дети, функциональная диагностика, внешнее дыхание, мониторинг, биомаркеры воспаления дыхательных путей.

The paper describes current methods for evaluating external respiratory function in children, including younger ones. Particular attention is given to high-precision ultrasonic spirometry, the estimation of static lung volumes and ventilation irregularity index by nitrogen leaching with oxygen; that of quiet breathing parameters in infants (impulse oscillometry; airflow interruption technique, bronchophonography), and the study of biomarkers for respiratory tract infections (gas analytical methods with fractional determination of nitric oxide and carbon monoxide, analysis of exhaled breath condensate and composition of induced sputum).

**Key words:** children, functional diagnosis, external respiration, monitoring, biomarkers of respiratory tract inflammation.

Современная педиатрическая пульмонология стремится не только своевременно диагностировать заболевания легких у детей разного возраста, но и качественно мониторировать эффективность проводимого лечения для профилактики обострений и предупреждения прогрессирования заболевания. Этим объясняется обновившийся и все расширяющийся арсенал диагностических методик для динамической оценки функционального состояния респираторного тракта у детей.

Традиционные методы оценки внешнего дыхания у детей. С этой целью у пациентов старше 4 лет широко используются пневмотахометрия, спирометрия, а также различные тесты на выявление бронхиальной гиперреактивности (чаще всего — с дозированной физической нагрузкой, реже — с метахолином, гистамином, ингаляциями сухого и холодного воздуха, аллергенов) и бронхолитические пробы для выявления обратимости вентиляционных нарушений [1–3]. Данные методики хорошо стандартизированы, высоковоспроизводимы, но требуют хорошей кооперации с пациентом для правильного выполнения ды-

хательных маневров, что ограничивается возрастом обследуемых детей. С появлением ультразвуковых (УЗ) технологий стало возможным проведение высокоточной спирометрии без калибровки прибора и с минимальным риском инфицирования пациентов. Особенностью УЗ-спирометров является наличие специального УЗ-датчика (типа True Flow, ndd®, Швеция), измеряющего время прохождения УЗ-сигнала между двумя УЗ-сенсорами, расположенными по диагонали к пути прохождения потока газа (в частности, такой принцип работы используется в приборе Easy OneProLab (ndd®, Швеция)).

Традиционно определение статических легочных объемов у детей проводится методом бодиплетизмографии, позволяющим вычислить общую емкость легких и их структуру, а также — величину бронхиального сопротивления. Данный метод исследования особенно важен для пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Для этой категории детей важно проводить оценку диффузионной способности легких с помощью ингаляции специального тест-газа и сопоставлять ее с результатами пульсоксиметрии и оценки газового состава крови для получения более целостного представления о генезе выявленных нарушений. Для этих же целей вышеупомянутый УЗ-прибор Easy OneProLab снабжен сенсором, определяющим молярную массу газа, что позволяет, используя метод вымывания азота кислородом при многократном дыхании (так называемый «wash-out-test»), вычислить истинные значения статических легочных

© С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:14–20

Адрес для корреспонденции: Цыпленкова Светлана Эвальдовна — к.м.н., в.н.с. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. тем же отделом

объемов с расчетом функциональной остаточной емкости и индекса неоднородности вентиляции, а наличие инфракрасного датчика позволяет провести простое и быстрое измерение диффузионной способности легких по оксиду углерода. Следует отметить, что данные методики требуют дорогостоящего оборудования, довольно трудоемки и применимы преимущественно у детей старше 7 лет [2, 3].

В настоящее время при длительной базисной терапии как для врача, так и для пациента исключительно важны общедоступные способы индивидуального мониторинга эффективности назначенного лечения. Так, для объективной оценки состояния и своевременной коррекции терапии у детей с бронхиальной астмой все более широкое распространение приобретает метод динамического анкетирования [4]. В нашей клинике накоплен практический опыт по использованию теста по контролю астмы – АСТ-теста (от англ. *Asthma Control Test*) как для детей младшего возраста, так и для подростков. Этот простой и весьма наглядный способ мониторинга течения бронхиальной астмы направлен на повышение качества противоастматической терапии. Наблюдения показали, что проведение АСТ-теста в кооперации с пациентами и их родителями не только позволяет индивидуально и критично подойти к оценке состояния больного, но и значительно повышает дисциплинированность пациентов в соблюдении предписанной терапии (так называемая комплаентность).

Не менее значимым инструментом динамического контроля бронхиальной астмы у детей является пикфлоуметрия [5, 6]. Стойкое снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и/или увеличение суточного разброса показателей (снижение утреннего значения относительно вечернего более чем на 20%) весьма информативно для диагностики бронхиальной обструкции в ходе мониторинга состояния больного. Высокая вариабельность ПСВ – объективный критерий тяжести и нестабильности состояния при бронхиальной астме, коррелирующий с гиперреактивностью дыхательных путей. График ПСВ позволяет врачу на основании суточных колебаний этого показателя контролировать эффективность проводимой терапии и своевременно вносить в нее коррективы. Обычно пикфлоуметрия становится возможной у детей старше 5 лет. Ориентировочные нормы показателей ПСВ в зависимости от роста, возраста и пола приведены в специальных таблицах-номограммах [6]. В качестве индивидуальной нормы рекомендовано принимать усредненное наилучшее значение ПСВ для данного пациента в периоде ремиссии заболевания (при хорошем самочувствии). Наиболее информативно измерение утренних и вечерних показателей ПСВ, а в случаях приема бронхолитических препаратов – до и после их применения. Чтобы помочь пациенту ориентироваться в оценке течения бронхиальной астмы, разработана методика регистрации данных

пикфлоуметрии с использованием принципа «светофора»; соответственно на графике пациента зеленым цветом обозначаются границы нормальных значений ПСВ (более 80% от должного), желтым – в пределах 60–80% от должного ПСВ и красным – менее 60%. Переход показателей ПСВ в «желтую» зону указывает на начинающееся обострение бронхиальной астмы и необходимость приема препаратов в соответствии с индивидуальным планом лечения; переход значений ПСВ в «красную» зону – сигнал для приема препаратов экстренной помощи и незамедлительного обращения к врачу [4, 5].

Практический интерес представляет проведение пикфлоуметрической оценки вариабельности проходимости дыхательных путей с помощью метода «парных кривых» у пациентов с бронхиальной астмой, длительно получающих лечение комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [7]. Установлено, что стойкое (не менее 1 мес) отсутствие обратимости бронхообструкции при нормальных исходных параметрах ПСВ позволяет безопасно отказаться от дальнейшей бронхолитической терапии и перейти на монотерапию ИГКС без потери контроля над заболеванием; в то же время постоянно положительный бронходилатационный тест, независимо от исходного состояния бронхиальной проходимости, является показанием для продолжения приема комбинированных ИГКС.

В настоящее время все более широкое распространение приобретают электронные пикфлоуметры с большим объемом памяти и встроенным мини-компьютером, контролирующим состояние пациента и сигнализирующим о необходимости терапевтических вмешательств. В некоторых устройствах предусмотрена дистанционная передача данных от пациента к врачу для своевременной коррекции терапии.

**Методики исследования спокойного дыхания.** Высокая распространенность заболеваний бронхолегочной системы у детей раннего возраста делает востребованным развитие методик исследования спокойного дыхания у маленьких пациентов. К неинвазивным методикам, позволяющим определить сопротивление дыхательных путей при спокойном дыхании, относятся метод импульсной осциллометрии и метод прерывания воздушного потока (Rint).

В основу метода импульсной осциллометрии положена так называемая техника форсированных осцилляций, в основе которой – оценка соотношения между волнами давления (например, звуковыми), воздействующими на дыхательную систему извне, и результирующей реакцией в форме воздушного потока [8]. Импульсная осциллометрия характеризует проходимость как проксимальных, так и дистальных отделов респираторного тракта, уточняет и дополняет данные спирометрии. Эта методика позволяет оценить вентиляционную функцию на основе изучения параметров осцилляционного сопротивления:

дыхательного импеданса ( $Z_{rs}$ ) и его составляющих – резистанса ( $R_{rs}$ ) и реактанса ( $X_{rs}$ ) в диапазоне частот от 5 до 35 Гц. При этом исследуется спокойное спонтанное дыхание в течение нескольких секунд, что позволяет использовать данный метод у детей раннего возраста. По данным литературы, изменение показателей импульсного сопротивления коррелирует со степенью тяжести обструктивного синдрома, а проведение тестов с бронхолитиками позволяет выявить обратимость обструктивных нарушений у маленьких пациентов. Метод импульсной осциллометрии, применяемый у детей раннего возраста, является хорошей альтернативой другим, более дорогостоящим и сложным методикам оценки проходимости дыхательных путей.

Метод прерывания воздушного потока ( $R_{int}$ ) позволяет исследовать сопротивление дыхательных путей при спокойном дыхании [9]. Он может использоваться у детей в возрасте старше 2 лет с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и длительным кашлем. При этом во время кратковременного прерывания воздушного потока (на 100 мс) альвеолярное давление и давление в полости рта выравниваются. Быстрый автоматический поворот клапана обеспечивает прерывание воздушного потока на очень короткий период, остающийся практически незаметным для пациента. Исследование сопротивления дыхательных путей проводится в разные фазы дыхательного цикла: в фазу вдоха ( $R_{int_{insp}}$ ), на выдохе ( $R_{int_{exp}}$ ) и в период максимального потока. Для решения вопроса об обратимости выявленной обструкции дыхательных путей возможно проведение пробы с бронхолитическими препаратами (по показаниям), что повышает специфичность и чувствительность теста.

В последнее время растет интерес к исследованию различных акустических характеристик дыхания [10]. В этой связи активно внедряется методика бронхофонографии, основанная на принципе регистрации и анализа частотно-амплитудных характеристик дыхательных шумов и позволяющая выявлять функциональные нарушения при спокойном дыхании у пациентов любого возраста [5, 11–14]. Метод позволяет фиксировать и объективно оценивать акустические (частотно-амплитудные) характеристики дыхательных шумов в диапазоне от 1,2 до 12,4 кГц, не выявляемые при физикальном обследовании, осуществлять их последующую математическую обработку с расчетом «акустической» работы дыхания, наглядным отображением фиксируемых параметров на экране монитора в трехмерном режиме. При этом наличие высокоамплитудных колебаний в высокочастотном диапазоне (более 5 кГц) и их интенсивность коррелируют с выраженностью бронхообструктивных нарушений. Дальнейшая стандартизация методики и совершенствование программного обеспечения, возможно, откроет в будущем новые перспективы ее широкого использования.

**Биомаркеры выдыхаемого воздуха.** В последние годы все больше внимания уделяется изучению неинвазивных биомаркеров, позволяющих дифференцировать характер поражения дыхательных путей, оценивать их прогноз, а также эффективность проводимой терапии. Этим методикам свойственна высокая чувствительность, быстрота исполнения, неинвазивность. Они способствуют совершенствованию диагностики и дифференциации хронических респираторных заболеваний, в том числе на самых ранних их стадиях, снижению затрат на обследование и улучшению прогноза вследствие мониторинга эффективности рано начатой терапии [5]. Установлено, что в основе развития и прогрессирования бронхиальной астмы и ряда других хронических заболеваний легких лежит персистирующее воспаление дыхательных путей. Для мониторинга активности воспаления предложены такие неинвазивные маркеры, как оксид азота ( $NO$ ), оксид углерода ( $CO$ ), пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) и др. Эти эндогенные вещества активно продуцируются клетками эпителия легких – эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, а также эпителиальными клетками дыхательных путей. Они определяются непосредственно в выдыхаемом воздухе или в его конденсате. Первый способ более предпочтителен, так как обладает высокой воспроизводимостью, чувствительностью, не имеет возрастных ограничений и быстр в исполнении.

Наибольшее распространение приобрел неинвазивный, безопасный и хорошо воспроизводимый у пациентов любого возраста метод определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ), который является одним из наиболее чувствительных маркеров аллергического воспаления дыхательных путей [5, 15]. Измерение уровня  $Fe_{NO}$  оказалось высокоинформативным для своевременной диагностики, оценки эффективности базисной терапии и степени комплайенса при бронхиальной астме, а также для дифференциации хронических заболеваний легких аллергической и неаллергической природы [5, 16, 17]. Для определения уровня  $Fe_{NO}$  используются как стационарные, так и портативные газоанализаторы. В клинике пульмонологии НИКИ педиатрии на протяжении 10 лет успешно используется стационарный хемилюминесцентный газоанализатор NOA 280i (Sievers, США). В соответствии с требованиями протоколов ATS/ERS измерение уровня  $Fe_{NO}$  проводится в режиме on-line до проведения спирометрических маневров [18]. В качестве единицы измерения уровня  $Fe_{NO}$  берется 1 ppb (part per billion) – одна частица газа на  $10^9$  частиц воздушной смеси, выдыхаемой пациентом. С помощью данной методики в нашей клинике обследовано более 6500 детей в возрасте от 5 до 18 лет [17, 19]. Среди них были не только пациенты с различными хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, но и здоровые дети. Как видно из представленного

рисунка, уровень  $Fe_{NO}$  был значительно увеличен у пациентов с заболеваниями легких аллергической природы; в то же время у детей с первичной цилиарной дискинезией и муковисцидозом уровень  $Fe_{NO}$ , напротив, был показательно низким.

Следует отметить, что данный метод отличает высокая воспроизводимость и специфичность, а также минимальные затраты на расходные материалы. Однако существенная стоимость прибора, возможность его использования только в стационарных условиях ограничивают распространение этой методики в широкой практике.

С появлением портативных электрохимических газоанализаторов для определения  $Fe_{NO}$  с вмонтированным мини-компьютером, фиксирующим на съемном носителе результаты измерений, данное исследование стало реально выполнимым в амбулаторной практике и в домашних условиях. С помощью пока единственного официально зарегистрированного в России портативного  $Fe_{NO}$ -анализатора NOBreath (Bedfont, England) в нашей клинике было обследовано 100 пациентов (65 мальчиков, 35 девочек) в возрасте 6–17 лет с бронхиальной астмой различной степени тяжести. В ходе исследования установлено, что данный газоанализатор в сравнении со стационарным хемилюминесцентным прибором обладает меньшей чувствительностью, однако с учетом портативности и простоты измерения он может быть рекомендован для скринингового выявления пациентов

с существенными отклонениями уровня  $Fe_{NO}$ , а также для индивидуального мониторинга [5, 17].

Следует отметить, что мониторинг выдыхаемого уровня оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой находит все большее распространение в мире и сейчас успешно используется в 15 странах мира, в том числе – в качестве инструмента для индивидуальной оптимизации базисной терапии заболевания [16, 17].

В нашей клинике также опробован газоанализатор ANALYZER CLD88 (ECO MEDICS®, Швейцария), воплотивший в себя новый подход к функциональной диагностике, а именно фракционное определение выдыхаемого NO, позволяющее не только уточнить характер патологических изменений в дыхательных путях, но и выявить топику поражения. Обследованы 120 детей в возрасте 2–18 лет ( $8,2 \pm 2,4$  года) с бронхиальной астмой ( $n=99$ ), первичной цилиарной дискинезией ( $n=12$ ), гиперчувствительным пневмонитом ( $n=4$ ), аллергическим бронхитом ( $n=5$ ). Проведена неинвазивная оценка фракций выдыхаемого NO: 112 одиночных дыхательных тестов с определением  $Fe_{NO}$ ; 60 комплексных дыхательных тестов, при которых пациент спокойно дышал через маску в течение минуты; 45 альвеолярных тестов с расчетом  $Ca_{NO}$  (концентрации NO в альвеолах),  $Ca_{wNO}$  (концентрации NO в тканях верхних дыхательных путей);  $Ja_{wNO}$  (скорости диффузии NO),  $Fe_{NO50}$  (экстраполированного значения  $FeNO$  при  $V_{выдоха} = 50$  мл/с),  $Da_{wNO}$  (скорость потока NO из верхних дыхательных путей);

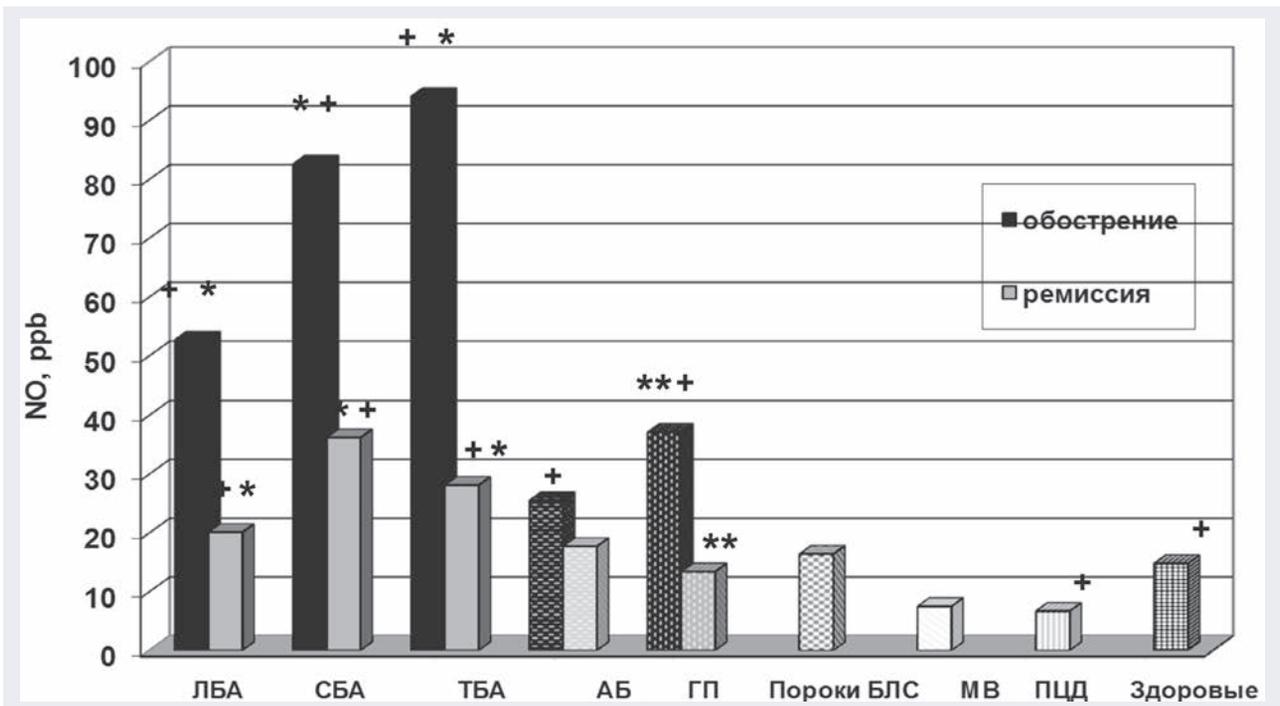


Рисунок. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у обследованных детей.

Примечание: ЛБА – легкая бронхиальная астма; СБА – среднетяжелая бронхиальная астма; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; АБ – аллергический бронхит; ГП – гиперчувствительный пневмонит; БЛС – бронхолегочная система; ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; МВ – муковисцидоз. Достоверность различий: попарно в столбцах \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,03$ ; в сравнении со здоровыми детьми ±  $p < 0,03$ .

77 назальных тестов ( $\text{NO}_{\text{наз}}$ ), позволяющих анализировать воздух из полости носа [14].

В ходе исследования выяснилось, что 80% пациентов с бронхиальной астмой имели  $\text{Fe}_{\text{NO}} > 30 \text{ppb}$  (при норме 10–20ppb), при этом 13 детей с легкой бронхиальной астмой без базисного лечения имели значительно увеличенный  $\text{Fe}_{\text{NO}}$  (41,7–168,7ppb); 4 пациента с легкой бронхиальной астмой в стабильном состоянии, получающих базисную терапию кромонами, демонстрировали признаки бронхиальной гиперреактивности и также имели высокий уровень  $\text{Fe}_{\text{NO}}$  (59,3–185,1ppb). 19 детей с частично контролируемой тяжелой бронхиальной астмой, получающих базисную терапию комбинированными ИГКС в высоких дозах, несмотря на проводимое лечение, имели выраженные признаки аллергического воспаления слизистых дыхательных путей –  $\text{Fe}_{\text{NO}}$  у них составил 33,5–110,1ppb. Два ребенка с тяжелой бронхиальной астмой на 5-й ступени базисной терапии (комбинированные ИГКС в высоких дозах + анти-IgE-терапия Ксоларом) имели  $\text{Fe}_{\text{NO}} = 89,4 \text{ppb}$  и  $\text{Fe}_{\text{NO}} = 60,7 \text{ppb}$ , что также косвенно свидетельствовало о недостаточности эффективной противовоспалительной терапии. Выявлена корреляция между результатами одиночного дыхательного теста ( $91,3 \pm 6,5 \text{ppb}$  при норме до 20 зрб) и комплексного дыхательного теста ( $36,7 \pm 3,8 \text{ppb}$  при норме до 8ppb;  $r=0,69$ ) у 34 детей со значительно увеличенным  $\text{Fe}_{\text{NO}}$  (более 35ppb), что позволило нам рекомендовать комплексный дыхательный тест, проводимый при спокойном дыхании через маску, для оценки степени аллергического воспаления дыхательных путей у пациентов младшего возраста.

При оценке  $\text{Ca}_{\text{NO}}$  (которая, согласно данным литературы, отражает выраженность альвеолярной дисфункции и наиболее высока при гормональнозависимой тяжелой бронхиальной астме) достоверной корреляции между  $\text{Fe}_{\text{NO}}$  и  $\text{Ca}_{\text{NO}}$  выявить не удалось. Причем  $\text{Ca}_{\text{NO}}$  не зависел от объема терапии.  $\text{Ca}_{\text{wNO}}$  умеренно коррелировал с  $\text{NO}_{\text{наз}}$  ( $r=0,58$ ). Высокая прямая корреляция была выявлена у  $\text{Jaw}_{\text{NO}}$  с  $\text{Fe}_{\text{NO}}$  и  $\text{Fe}_{\text{NO50}}$  ( $r=0,82$ ;  $r=0,78$ ), обратная – между  $\text{Daw}_{\text{NO}}$  и  $\text{Ca}_{\text{NO}}$  ( $r=-0,73$ ). При этом  $\text{Fe}_{\text{NO50}}$  отчетливо коррелировал с  $\text{Fe}_{\text{NO}}$  ( $r=0,89$ ). Оказалось неожиданным также то, что  $\text{NO}_{\text{наз}}$  был значимо увеличен лишь у 10% детей с бронхиальной астмой, хотя жалобы на симптомы круглогодичного ринита имели 85% детей с бронхиальной астмой. Это указывает на неатопическую природу ринита у подавляющего числа этих больных! Резкое снижение  $\text{NO}_{\text{наз}}$  наблюдали у детей с первичной цилиарной дискинезией ( $31,3 \pm 3,8 \text{ppb}$ ; 7,7–47,4ppb при норме 100–1000ppb). При этом  $\text{NO}_{\text{наз}}$  коррелировал с  $\text{Fe}_{\text{NO}}$  ( $r=0,78$ ) и комплексным дыхательным тестом ( $r=0,68$ ).

Таким образом, определение различных фракций выдыхаемого NO у детей весьма целесообразно для своевременной диагностики бронхиальной астмы и оценки эффективности ее терапии; выявления хро-

нических заболеваний легких аллергической природы и в комплексе диагностики первичной цилиарной дискинезии.

В настоящее время также становится все более актуальной проблема курения среди пациентов детских пульмонологов [20–22]. В нашей клинике обследованы 60 пациентов (45 мальчиков, 15 девочек) в возрасте 6–18 лет с бронхиальной астмой различной степени тяжести на содержание угарного газа (CO) в выдыхаемом воздухе с помощью CO-анализатора Smokerlyzer (Bedfont, England). Простота дыхательного маневра делает процедуру измерения  $\text{CO}_{\text{выд}}$  доступной для большинства детей старше 6 лет. Среди обследованных детей было выявлено 13 активных курильщиков в возрасте от 13 до 18 лет: средний уровень  $\text{CO}_{\text{выд}}$  у них составил  $7,9 \pm 0,4 \text{ppm}$  (4–16ppm при норме до 2ppm; 1ppm – 1 частица газа на  $10^6$  частиц воздуха); все они находились в клинике в связи с тяжелым течением бронхиальной астмы и факт курения отрицали. Пятнадцать пациентов, относившихся к категории пассивных курильщиков (в их семьях родители или близкие родственники курили дома), имели средний уровень  $\text{CO}_{\text{выд}} = 1,5 \pm 0,3 \text{ppm}$  (0–2ppm), что достоверно не отличало их от группы детей, неэкспонированных к табачному дыму [ $n=32$ , средний уровень  $\text{CO}_{\text{выд}} = 1,4 \pm 0,4 \text{ppm}$  (0–2ppm)]. Однако среди пациентов, подверженных пассивному курению, преобладали дети с более тяжелым течением бронхиальной астмы. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной практической значимости использования CO-анализаторов в детской пульмонологической клинике для выявления активных курильщиков в целях проведения адресных антитабачных программ и мониторинга их эффективности. Вопрос о практическом использовании CO-анализаторов для оценки влияния пассивного курения требует дальнейшего изучения.

Одним из методов, расширяющих представление о процессах, происходящих в дыхательных путях, является анализ конденсата выдыхаемого воздуха [23]. Являясь простым и неинвазивным методом оценки степени воспаления в дыхательных путях, он может быть использован в целях дифференциальной диагностики и для контроля эффективности проводимой терапии. Установлено, что изменения состава конденсата и выдыхаемых маркеров отражают нарушения, которые происходят в жидком слое, покрывающем поверхность бронхиального дерева. Метод получения конденсата выдыхаемого воздуха не оказывает влияния на функцию легких и воспаление. Для получения 1–3 мл конденсата необходимо 10–15 мин спокойного дыхания через специальный ротовой мундштук, снабженный клапаном, не позволяющим смешиваться вдыхаемому и выдыхаемому воздуху. Выдыхаемый воздух в конденсоре охлаждается таящим льдом или рефрижераторным устройством, что препятствует разрушению некоторых маркеров.

Эндогенные окислительные и воспалительные процессы в дыхательных путях можно определять в конденсате выдыхаемого воздуха с помощью измерения рН, медиаторов воспаления и оксидантов ( $H_2O_2$ ), метаболитов арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксаны, изопростаны и лейкотриены) и оксида азота (нитриты и нитраты). Неинвазивное определение и анализ этих веществ в конденсате выдыхаемого воздуха более информативно, чем в пробах крови и мочи [24].

К перспективным методикам, позволяющим в режиме реального времени оценивать характер и выраженность изменений в дыхательных путях, относится исследование клеточного состава индуцированной мокроты, позволяющее судить о характере воспалительной реакции, проводить дифференциальную диагностику хронических бронхолегочных заболеваний, осуществлять контроль эффективности лечения в динамике [25, 26]. Данная методика не требует специального оборудования, малозатратна, неинвазивна и проста в исполнении, что позволяет успешно применять ее у детей разного возраста. Исследование клеточного состава индуцированной мокроты дает представление о воспалительном процессе на уровне бронхов. Так, у здоровых лиц отмечается невысокий цитоз, содержание эозинофилов не превышает 1%. При бронхиальной астме отмечается высокое содержание эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов и низкое – лимфоцитов. По мнению большинства экспертов, уровень эозинофилов более 3% следует расценивать как высокий; мониторинг эозинофилии мокроты дает возможность оценить степень выраженности аллергического воспаления бронхов. Выявлена корреляционная связь между количеством эозинофилов в индуцированной мокроте и  $Fe_{NO}$ , содержанием эозинофилов в лаважной жидкости

и браш-биоптатах, а также степенью бронхиальной гиперреактивности на гистамин и метакولين. Нейтрофилы также принимают участие в воспалительном процессе, их количество у больных бронхиальной астмой увеличивается по мере нарастания тяжести болезни. Содержание макрофагов в индуцированной мокроте при бронхиальной астме также достаточно велико, но меньше, чем у здоровых лиц, и снижается пропорционально тяжести заболевания.

Метод исследования индуцированной мокроты может рассматриваться в качестве альтернативы бронхиобопсии для мониторинга воспалительного процесса в бронхах. Эозинофилия мокроты положительно коррелирует со степенью клинического улучшения на фоне терапии ИГКС. Доказанная высокая информативность цитологического исследования индуцированной мокроты, безопасность ее получения и возможность многократного повторения процедуры позволяют рекомендовать ее в качестве метода оценки бронхиального воспаления и контроля эффективности проводимого лечения у детей.

В целом вектор развития методик, изучающих параметры внешнего дыхания и биомаркеры состояния дыхательных путей у детей, направлен в настоящее время в сторону малоинвазивных методов, использующих спокойное дыхание и позволяющих в совокупности получить наиболее целостное представление о характере изменений дыхательной системы у пациента. Помимо этого, все более активно развивается дистанционное мониторирование состояния пациентов с хроническими заболеваниями легких (с помощью портативных газоанализаторов, электронных пикфлоуметров и т.д.) для динамического контроля состояния и оценки эффективности проводимой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин М.И. Спирография у детей. М: Медицина 2003; 120. (Anokhin M.I.. Spirometry in children. M: Meditsina 2003; 120.)
2. Лукина О.Ф. Современные методы исследования функции легких у детей. Лечащий врач 2003; 3: 32–34. (Lukina O.F. Modern methods of investigation of lung function in children. Lechashhij vrach 2003; 3: 32–34.)
3. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. М: Медицина 2001; 230. (Savel'ev B.P., Shiryayeva I.S. The functional parameters of the respiratory system in children and adolescents. A guide for physicians. M: Meditsina 2001; 230.)
4. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики. Национальная программа (четвертое издание). М 2012; 132. (Bronchial asthma in children: treatment and prevention. National program (fourth edition). Moscow 2012; 132.)
5. Мизерницкий Ю.Л., Цыпенкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М: Медпрактика-М 2012; 176. (Mizernitskiy Yu.L., Tsyplenkova S.E., Mel'nikova I.M. Modern methods of assessing the functional state of the pulmonary system in children. Moscow: Medpraktika-M 2012; 176.)
6. Брейкин Д.В., Коростовцев Д.С. Показатели пиковой скорости выдоха у здоровых детей и больных бронхиальной астмой. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: Медпрактика-М 2014; 14: 183–192. (Brejkin D.V., Korostovtsev D.S. Indicators peak expiratory flow rate in healthy children and patients with bronchial asthma. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow: Medpraktika-M 2014; 14: 183–192.)
7. Мещеряков В.В., Титова Е.Л. Мониторинг обратимости бронхиальной обструкции в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2009; 4: 15–19. (Meshcheryakov V.V., Titova E.L. Monitoring of reversibility of bronchial obstruction in the diagnosis and treatment of bronchial asthma in children. Pul'monologiya 2009; 4: 15–19.)
8. Антонова Е.А. Диагностика нарушений внешнего дыхания у детей младшего возраста (3–7 лет), больных бронхиальной астмой, по данным импульсной осциллометрии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2004; 20. (Antonova E.A. Diagnosis of respiratory disorders

- in young children (3–7 years) with bronchial asthma, according to impulse oscillometry: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St-Petersburg 2004; 20.)
9. *Фурман Е.Г., Корякина И.П., Пономарева М.С. и др.* Оценка вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста. Пособие для врачей. Пермь 2008; 29–41. (Furman E.G., Koryukina I.P., Ponomareva M.S. et al. Assessment of ventilatory lung function in children of preschool age. Manual for doctors. Perm' 2008; 29–41.)
  10. *Григорьева В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.* Респираторная акустика в диагностике заболеваний органов дыхания у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: Медпрактика-М 2011; 11: 126–132. (Grigor'eva V.A., Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Respiratory acoustics in the diagnosis of respiratory diseases in children. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Moscow: Medpraktika-M 2011; 11: 126–132.)
  11. *Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С. и др.* Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста. Пульмонология 2008; 3: 38–41. (Geppe N.A., Seliverstova N.A., Malyshev V.S. et al. Bronchophonographic examination of the lungs in patients with bronchial asthma an early age. Pul'monologiya 2008; 3: 38–41.)
  12. *Старостина Л.С.* Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы: Автореф дис. ... канд. мед. наук. М 2009; 21. (Starostina L.S. Respiratory function in children of early age with various diseases of the bronchopulmonary system: Avtoref dis. ... kand. med. nauk. М 2009; 21.)
  13. *Павликов А.А., Мизерницкий Ю.Л., Марушков В.И. и др.* Роль бронхофонографии в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Бюлл сиб мед 2009; 8: 1: 43–49. (Pavlikov A.A., Mizernitskiy Yu.L., Marushkov V.I., et al. The role of bronchophonography in early diagnosis of asthma in preschool children. Byull sib med 2009; 8: 1: 43–49.)
  14. *Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.* Прогностическое значение функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы. Вopr prakt ped 2015; 10: 1: 7–14. (Pavlenko V.A., Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Prognostic value of functional parameters of the respiratory and vegetative nervous system in children of early age after acute obstructive bronchitis in the background of perinatal lesions of the central nervous system. Vopr prakt ped 2015; 10: 1: 7–14.)
  15. *Вознесенский Н.А.* Выдыхаемый оксид азота: биомаркер бронхиальной астмы: Автореф дис. ... канд. Мед. наук. М 2000; 22. (Voznesenskij N.A. Exhaled nitric oxide: a biomarker of asthma: Avtoref dis. ... kand med nauk. Moscow 2000; 22.)
  16. *Alving K., Baraldi E., Barnes P.J. et al.* NO in clinical practice. (Team: NO monitoring in children). Aerocrine 2003; 1: 3: 52.
  17. *Мизерницкий Ю.Л., Цыпенкова С.Э.* Клиническое значение и современные возможности мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в детской пульмонологической практике. Одышка и ассоциированные синдромы. Рязань 2014; 5: 161–166. (Mizernitskiy Yu.L., Tsyplenkova S.E. Clinical significance and current capabilities of monitoring the level of nitric oxide in exhaled air in pediatric pulmonology practice. Shortness of breath and associated syndromes. Ryazan', 2014; 5: 161–166.)
  18. *ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 8: 912–930.
  19. *Цыпенкова С.Э.* Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей: Автореф дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 21. (Tsyplenkova S.E. Clinical value of determination of nitric oxide in exhaled air in bronchial asthma in children: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2007; 21.)
  20. *Камардина Т.В.* Разработка, реализация и оценка эффективности популяционной стратегии борьбы с табакокурением: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2004; 33. (Kamardina T.V. Development, implementation and evaluation of the effectiveness of population-based strategies to combat smoking: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 2004; 33.)
  21. *Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л.* Проблема табакокурения у подростков и обоснование роли антитабаковых программ в профилактике респираторной патологии и реабилитации хронических заболеваний легких. Детская и подростковая реабилитация 2011; 2: 17: 52–60. (Batozhargalova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L. The problem of smoking in adolescents and study the role of antismoking programs in the prevention of respiratory pathology and rehabilitation of chronic lung diseases. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya 2011; 2: 17: 52–60.)
  22. *Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л.* Влияние табакокурения на течение бронхиальной астмы у подростков. Бюлл сиб мед 2012; 3: 108–115. (Batozhargalova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L. The effect of smoking on the course of bronchial asthma in adolescents. Byull sib med 2012; 3: 108–115.)
  23. *Чучалин А.Г., Анаев Э.Х.* Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания. Пульмонология 2006; 4: 12–20. (Chuchalin A.G., Anaev E.Kh. The exhaled breath condensate in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of respiratory diseases. Pul'monologiya 2006; 4: 12–20.)
  24. *Анохина Т.Н.* Новые биомаркеры – среднелетучие метаболиты в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2012; 36. (Anokhina T.N. New biomarkers – middle volatile metabolites in exhaled breath condensate in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Avtoref. dis. ... d-ra med nauk. Moscow 2012; 36.)
  25. *Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Бабайлов М.С.* Уральский медицинский журнал 2009; 7: 61: 36–39. (Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Babajlov M.S. The application of the method of induced sputum in children with newly diagnosed asthma: cytoimmunological features. Ural'skij meditsinskij zhurnal 2009; 7: 61: 36–39.)
  26. *Жаков Я.И., Мизерницкий Ю.Л., Минина Е.Е. и др.* Клиническое значение исследования цитоиммунологических показателей индуцированной мокроты при бронхиальной астме у детей в возрасте до 5 лет. Вopr prakt ped 2010; 5: 1: 8–12. (Zhakov Ya.I., Mizernitskiy Yu.L., Minina E.E. et al. The clinical significance of the study citoimmunology indicators of induced sputum in bronchial asthma in children under the age of 5 years. Vopr prakt ped 2010; 5: 1: 8–12.)

Поступила 07.07.15