



Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания

М.Х. Мустафина, А.В. Черняк

В статье рассматриваются возможности функциональной диагностики с использованием метода вымывания инертных газов, показана роль этого метода в диагностике патологии мелких дыхательных путей, что крайне важно для понимания патогенеза бронхолегочных заболеваний и подбора адекватной терапии.

Ключевые слова: метод вымывания инертного газа, мелкие дыхательные пути, индекс клиренса легких.

Введение

Известно, что при таких заболеваниях, как бронхиальная астма (БА), идиопатический легочный фиброз и хроническая обструктивная болезнь легких, ассоциированных со значительной заболеваемостью и смертностью, в патологический процесс вовлекаются периферические дыхательные пути (ДП) [1–4]. Эту область часто называют “мертвой зоной легких” в связи с тем, что движение воздуха на уровне респираторных бронхиол происходит преимущественно за счет диффузии, а не за счет поступательного движения (конвекции). При патологии мелких ДП (МДП) просвет их сужается вплоть до полного закрытия, что приводит к задержке воздуха в альвеолах (возникновению “воздушной ловушки”) и неравномерному распределению вентиляции. Спирометрия недостаточно чувствительна для определения этих изменений. Были разработаны другие методы исследования, с помощью которых можно оценить вовлеченность МДП в патологический процесс. И хотя эти методы не позволяют непосредственно измерить проходимость в дистальных отделах, они могут быть полезны в клинической практике для выявления и количественной оценки патологии МДП.

Одним из таких методов является метод вымывания газа, который впервые был описан более 60 лет назад [5]. Этот метод исследования позволяет оценить как объем воздуха, остающийся в легких, так и равномерность вентиляции и, таким образом, предоставляет информацию

о функции МДП. Метод вымывания газа может быть проведен посредством одного вдоха до уровня жизненной емкости легких (метод одиночного вдоха) или серий дыхательных циклов спокойного дыхания (метод множественного дыхания). У пациентов с ограничением воздушного потока занижение истинного остаточного объема легких может быть существенным вследствие выраженной неравномерности распределения вдыхаемого газа. В настоящее время для измерения остаточного объема легких (“воздушной ловушки”) существует более доступный и точный метод – бодиплетизмография, а метод разведения газа оставался недооцененным и недостаточно использовался. Разработка необходимого технического оснащения для быстрой обработки данных о равномерности вентиляции и привлечение внимания к оценке роли МДП возродили интерес к этой методике и должны привести к широкому применению метода в клинической практике [6].

Анатомические и физиологические аспекты

Дыхательные пути представляют собой последовательность разветвляющихся трубок. В легких человека насчитывается в среднем 23 генерации ДП. При делении каждая последующая генерация ДП становится уже и короче, количество их возрастает по мере проникновения в легкие. Все эти бронхи, включая терминальные бронхиолы, представляют собой проводящие ДП (0–16-я генерация). Их функцией является проведение воздуха в газообменные единицы – альвеолы, количество которых у человека составляет 600–700 млн. Терминальные бронхиолы делятся на респираторные бронхиолы, от стенок которых отпочковываются единичные альвеолы. К периферии количество альвеол в респира-

Лаборатория функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, Москва.

Малика Харисовна Мустафина – науч. сотр.

Александр Владимирович Черняк – канд. мед. наук, зав. лабораторией.

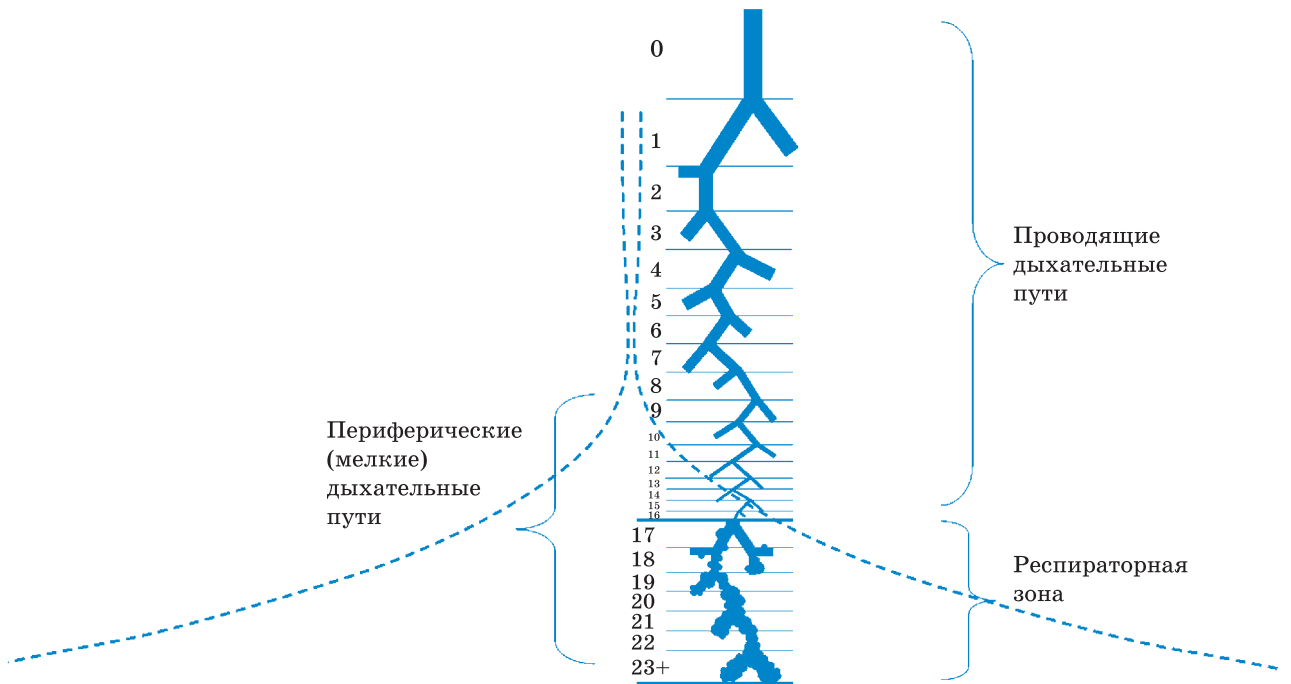


Рис. 1. Схематическое изображение ДП. Прерывистые линии обозначают увеличивающуюся к периферии площадь поперечного сечения ДП (по [30]).

торных бронхиолах возрастает. Респираторные бронхиолы (17–19-я генерация), альвеолярные ходы (20–22-я генерация) и альвеолярные мешочки (23-я генерация) с альвеолами составляют единую альвеолярную зону (или **респираторную зону**), образуя функционально-анатомические единицы, называемые ацинусами. Объем респираторной зоны составляет большую часть объема легких и в конце спокойного выдоха равен приблизительно 3 л. Общая площадь внутренней поверхности альвеол составляет на выдохе 40 м², а на вдохе увеличивается до 120 м². Периферические ДП (или МДП) определяются как ДП с диаметром просвета менее 2 мм (у взрослых) и начинаются уже с 6-й генерации ДП [7] (рис. 1).

Так как линейная скорость потока воздуха в проводящих ДП относительно высока, то транспорт газа происходит преимущественно за счет конвекции. По мере деления ДП значительно увеличивается площадь их поперечного сечения, а линейная скорость потока газа значительно уменьшается, движение газа происходит преимущественно за счет диффузии. Изменения в МДП, обусловленные патологическим процессом, приводят к нарушению равномерности легочной вентиляции. Эта неравномерность вентиляции может быть выявлена при использовании методов вымывания газа.

При спирометрии – наиболее часто применяемом тесте для оценки респираторной функции – регистрируется поток (л/с). Показатели спирометрии определяются преимущественно величиной бронхиального сопротивления. Линейная скорость газа в МДП очень низкая, поэтому увеличение сопротивления МДП вносит незначительный вклад в основной механизм снижения скорости экспираторного потока. Несмотря на то что объем МДП составляет 95% общего легочного объема, они обеспечивают лишь 10–20% общего сопротивления ДП в легких у здоровых взрослых [8].

Кроме того, различные изменения функции дистальных ДП могут быть замаскированы возрастающим потоком через нормально функционирующие ДП [9]. По этим причинам спирометрия отражает в гораздо большей степени общее сопротивление ДП, чем функцию МДП. Таким образом, этот тест относительно нечувствителен для выявления патологии МДП на ранних стадиях заболевания [10].

Метод вымывания газа

На развитие методов вымывания газа существенное влияние оказали несколько важных моментов. Первый – внедрение быстро регистрирующих газоанализаторов: респираторного масс-спектрометра в конце 1940-х годов и азотного эмиссионного спектрофотометра в 1950-х годах [11, 12]. Это привело к появлению значимых исследований в последующие десятилетия и широкому применению респираторного масс-спектрометра в клинической практике [13, 14].

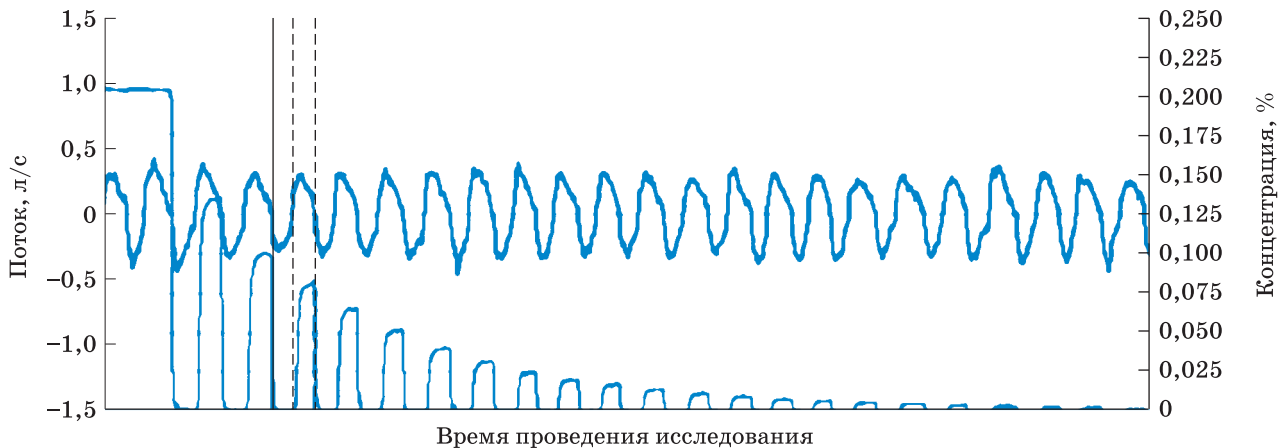


Рис. 2. Метод вымывания газа при множественном дыхании у здорового обследуемого. Поток дыхательного цикла вдох–выдох отображен на верхней кривой. На нижней кривой изображена концентрация меченого вымываемого газа (в данном случае это 0,2% SF_6) – с каждым выдохом происходит снижение концентрации SF_6 .

Метод однократного вдоха при вымывании газа был впервые описан в 1949 г., а метод множественного дыхания – уже в 1950 г. [15, 16]. Вторая волна энтузиазма исследователей была связана с появлением портативных компьютеров, которые позволили в реальном времени анализировать газовый состав каждого дыхательного цикла (“breathe-by-breathe”). Тест вымывания газа методом множественного дыхания, при котором пациент спокойно непрерывно дышит, не требует высокой кооперации и координации с пациентом. Это позволило проводить такие исследования в педиатрической практике [17–21]. Первоначально при тестах вымывания газа в качестве инертного газа, вымываемого при помощи ингаляции 100% кислорода, использовался азот. Однако было выявлено, что во время ингаляции чистого кислорода у новорожденных паттерны дыхания изменяются [22]. Используемые при методе множественного дыхания инертные газы должны быть безопасными для пациентов, не должны участвовать в газообмене, растворяться в крови или других тканях организма. В связи с этим были введены другие меченые инертные газы, такие как фторид серы (SF_6) и гелий. Для этих инертных газов, исходно отсутствующих в легких, метод вымывания газа модифицируется: появляется фаза введения газа, с последующим его вымыванием при ингаляции комнатного воздуха. С каждым дыхательным циклом происходит снижение пика концентрации выдыхаемого меченого газа (рис. 2).

Как показано в исследованиях с помощью магнитно-резонансной томографии и с использованием гиперполяризованного гелия, ДП имеют тенденцию к неоднородности [23]. Сужение ДП, обусловленное такими механизмами, как частичная окклюзия ДП из-за избыточной сек-

реции слизи, воспаление и структурные изменения стенки ДП, приводит к неравномерности вентиляции. Эта неравномерность, или вентиляционная гетерогенность влияет на эффективность смешения газов в легких и может быть измерена с помощью последующего вымывания меченого газа при спокойном непрерывном дыхании. При заболеваниях органов дыхания вымывание будет происходить значительно дольше, т.е. потребуются большее количество дыхательных маневров.

До последнего времени метод вымывания газа с использованием масс-спектрометров для измерения уровня фторида серы и гелия не имел широкого распространения из-за дороговизны оборудования, исследования проводили лишь в специализированных центрах. Недавно некоторые системы для проведения тестов вымывания газа, включая метод вымывания азота, производимые фирмами Medgraphics и SensorMedics, стали более доступны, так же как и ультразвуковой метод с использованием SF_6 в качестве инертного газа и модифицированный оптико-акустический метод для анализа SF_6 [24–27] (рис. 3). Поэтому метод, несомненно, будет более широко применяться в повседневной клинической практике.

Расчет индекса легочного клиренса

При выполнении теста вымывания газа при множественном дыхании можно рассчитать различные показатели, однако один из них является наиболее значимым и чувствительным, следовательно, наиболее широко применяемым. Это индекс легочного клиренса (lung clearance index, LCI) [28].

Индекс легочного клиренса рассчитывается как количество дыхательных циклов, необходимых для того, чтобы очистить легкие от инерт-

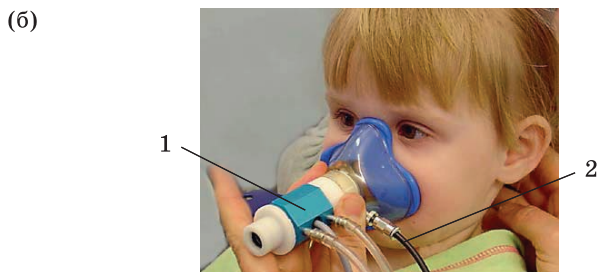
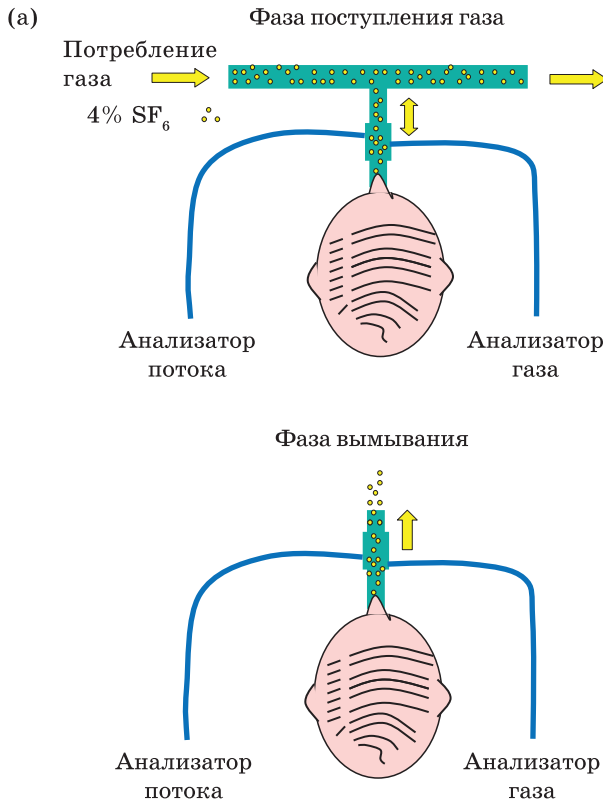


Рис. 3. Схема (а) и фотография (б) проведения теста вымывания инертного газа методом множественного дыхания у ребенка с применением SF₆. Оборудование представляет собой пневмотахометр (1) и трубку для забора пробы (масс-спектрометр) (2) (по [30]).

ного меченого газа до 1/40 от начальной концентрации [29]:

$$LCI = V_{CE} / FRC,$$

где V_{CE} – чистый (с коррекцией на мертвое пространство оборудования) суммарный выдыхаемый объем (т.е. общая сумма объемов выдоха при спокойном непрерывном дыхании) во время проведения теста вымывания газа методом множественного дыхания; FRC – функциональная остаточная емкость, которая рассчитывается по формуле

$$FRC = \text{чистый объем выдыхаемого меченого инертного газа} / (Cet_{\text{start}} - Cet_{\text{end}}),$$

где Cet – конечно-эспираторная концентрация меченого инертного газа в начале (Cet_{start}) и в конце (Cet_{end}) теста вымывания газа методом множественного дыхания.

Физиологическое и клиническое значение методов вымывания инертных газов при респираторных заболеваниях

Тесты вымывания инертных газов методом однократного вдоха и множественного дыхания (включая измерение задержки газа) могут обеспечивать клинициста дополнительной информацией в случае, когда они выполняются последовательно у одного пациента. Тест вымывания газа методом множественных дыханий отражает неравномерность вентиляции преимущественно в хорошо вентилируемых отделах легких. Проведение теста вымывания газа методом однократного вдоха позволяет оценить неравномерность вентиляции в дополнительных отделах легких, таких как верхушки и базальные отделы легких. Согласно исследованиям Р.М. Gustafsson et al., при оценке вентиляции у пациентов с обструктивными нарушениями средней степени тяжести результаты тестов вымывания методами однократного вдоха и множественного дыхания согласуются между собой [30]. В то же время при обследовании больных с обструктивными нарушениями легкой степени результаты двух методов различались. Такое различие может быть обусловлено сложностью в получении воспроизводимых результатов при проведении теста вымывания азота методом однократного вдоха у детей [30].

Методы вымывания инертных газов являются полезными для определения патологии МДП: показатель LCI возрастает при увеличении степени неравномерности вентиляции.

Бронхиальная астма. Известно, что при БА в патологический процесс вовлекаются МДП, что позволяет в настоящее время использовать методы вымывания газов в диагностике этого заболевания [1, 2]. В некоторых исследованиях было выявлено увеличение неравномерности вентиляции у больных БА, оцененное по повышению LCI, по сравнению с показателем группы контроля [19]. Кроме того, у детей и подростков, страдающих БА, была выявлена патологическая задержка вымывания инертного газа, притом что исходные показатели спирометрии у этих пациентов оставались в норме [31]. Эти данные свидетельствуют о вовлеченности в патологический процесс МДП. Интересно, что увеличение времени вымывания газа в положении лежа на спине (при сравнении с показателем в положении сидя) у больных БА может служить объяснением ночного ухудшения состояния пациентов [32].



Оказалось, что неравномерность вентиляции является важным предиктором гиперреактивности ДП независимо от воспаления [33]. Кроме того, было выявлено различие в неравномерности вентиляции как до, так и после провокационных тестов [34, 35]. Точная природа механических и топографических взаимоотношений между неравномерностью вентиляции, гиперчувствительностью ДП и воспалением в настоящее время остается неясной [36].

Метод разведения инертного газа может быть более чувствительным диагностическим инструментом, чем спирометрия. Показатель LCI у дошкольников, имеющих симптоматику патологии ДП, в частности хрипы, отличался от такового у здоровых детей, в то время как показатель специфического бронхиального сопротивления оставался неизменным [37]. Данные теста вымывания инертного газа методом множественного дыхания могут также служить полезным неинвазивным маркером ремоделирования ДП. Повышение LCI было только частично обратимо при стабильной легкой и персистирующей БА у детей (среднее значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) z-score (количество стандартных отклонений выше или ниже относительно нормы) составило $-1,09 \pm 1,28$), что может отражать первые признаки ремоделирования ДП [38].

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА). При ИФА поражаются как проводящие ДП, так и ацинусы [32]. Способность методов вымывания инертных газов регистрировать возникновение респираторного заболевания на более ранних стадиях по сравнению со спирометрией была продемонстрирована во многих исследованиях с участием взрослых пациентов и детей [21, 27] (рис. 4).

Аномалии распределения вентиляции могут иметься даже у младенцев с ИФА, у которых непрямо оценена задержка вымывания газа, определенная при тесте вымывания азота методом множественного дыхания, коррелирует с бронхоальвеолярными маркерами воспаления и инфекции [39, 40]. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) легких обеспечивает детальную оценку структурных повреждений легочной ткани, обусловленных ИФА, однако имеет ряд ограничений к применению у новорожденных в связи с высокой дозой облучения [41]. Недавно было установлено, что у детей с нарушениями, выявленными при КТВР, LCI имеет более высокую чувствительность по сравнению со спирометрией (93 против 26%). Низкая специфичность LCI (65%) может отражать слабую диагностическую ценность протокола КТВР, при

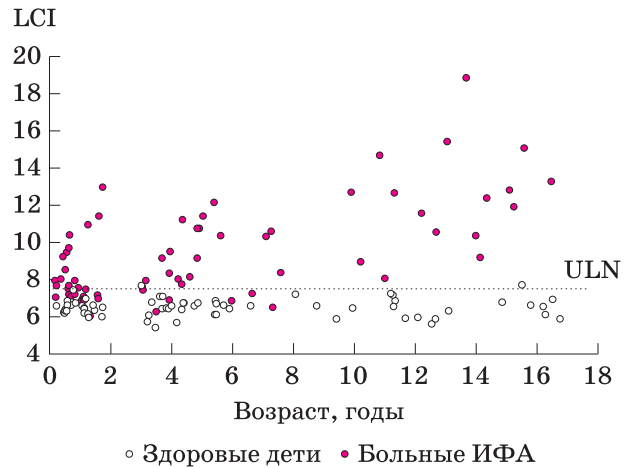


Рис. 4. Индекс легочного клиренса у здоровых и больных ИФА детей разного возраста. Данные предоставлены Институтом здоровья ребенка, Лондон. ULN – верхняя граница нормы для LCI (по [21]).

котором используются низкие дозы облучения, или высокую чувствительность LCI. Только у 2 из 27 детей с выявленной при КТВР патологией отмечались нормальные значения LCI [42].

Согласно ретроспективным данным, LCI может отражать изменения $ОФВ_1$ и улучшение неравномерности вентиляции на фоне терапевтических вмешательств [24, 43, 44]. Однако гетерогенность терапевтического ответа, наблюдаемая при многих заболеваниях, может ограничивать использование LCI в этих ситуациях [24].

Преимущества и недостатки LCI

В ряде исследований было показано, что LCI отличается большей чувствительностью к респираторным заболеваниям, чем спирометрия [27, 45–47]. В связи с тем, что тест вымывания газа методом множественного дыхания проводится при спокойном непрерывном дыхании, метод имеет особое значение в детской клинической практике [48]. При регистрации LCI не требуется проведения сложных форсированных маневров, адекватное выполнение которых у детей часто является проблематичным. Еще одно достоинство LCI – это хорошая воспроизводимость от визита к визиту (с коэффициентом различия повторных измерений примерно 3–8%) [45, 46].

У LCI имеется и ряд недостатков. К ним относится большая продолжительность исследования по сравнению со спирометрией. У детей продолжительность теста может составлять 15 мин, а у взрослых вымывание газа может занять в 2 раза больше времени. Кроме того, при проведении теста требуется хорошая адаптация пациента к загубнику, что довольно сложно при большой продолжительности исследования. Несмотря на



то что тест вымывания инертного газа – простой и полезный метод для раннего выявления респираторных заболеваний, его применение у пациентов со значительными обструктивными нарушениями может быть ограничено. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением ИФА терапевтические вмешательства могут приводить к уменьшению воспаления, что, в свою очередь, будет улучшать газообмен ранее плохо вентилируемых участков легких. Это может увеличивать гетерогенность между хорошо и плохо вентилируемыми отделами легких, приводя к парадоксальному повышению LCI. У указанной категории пациентов спирометрия является более предпочтительным методом оценки состояния ДП.

Заключение

Широкое применение тестов вымывания инертных газов имеет большое значение в ранней диагностике респираторных заболеваний, что дает возможность для раннего начала терапевтического вмешательства и, соответственно, приводит к более успешным исходам заболеваний. При исследовании показателей, получаемых с помощью этих простых неинвазивных методов исследования, может быть достигнуто глубокое понимание механизмов заболевания и эффектов терапевтических вмешательств во всех возрастных группах. Для того чтобы обеспечить широкое применение тестов вымывания инертных газов как методом одиночного вдоха, так и методом множественного дыхания, необходимо проведение больших международных исследований. Кроме того, для широкого использования тестов вымывания инертных газов необходимы определенные условия: системное обеспечение и газоанализаторы должны стать доступными в исследовательских центрах; процедуры расчета различных параметров, определяемых при тестах вымывания газов, должны быть стандартизованы.

Список литературы

1. Carroll N. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1993. V. 147. P. 405.
2. Hamid Q. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. V. 100. P. 44.
3. Hamutcu R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 1172.

4. Hogg J.C. et al. // N. Engl. J. Med. 1968. V. 278. P. 1355.
5. Darling R.C. et al. // J. Clin. Invest. 1940. V. 19. P. 591.
6. Cosio M.G. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 174. P. 847.
7. Weibel E.R. // Lab. Invest. 1963. V. 12. P. 131.
8. Macklem P.T., Mead J. // J. Appl. Physiol. 1967. V. 22. P. 395.
9. McNamara J.J. et al. // J. Appl. Physiol. 1987. V. 63. P. 1648.
10. Macklem P.T. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. S181.
11. Siri W.E. // Rev. Sci. Instrum. 1947. V. 18. P. 540.
12. Lilly J.C. // Am. J. Physiol. 1950. V. 161. P. 342.
13. Fowler K.T., Hugh-Jones P. // Br. Med. J. 1957. V. 1. P. 1205.
14. Fowler K.T. // Phys. Med. Biol. 1969. V. 14. P. 185.
15. Fowler W.S. // J. Appl. Physiol. 1949. V. 2. P. 283.
16. Robertson J.S. et al. // J. Clin. Invest. 1950. V. 29. P. 577.
17. Kjellman B. // Scand. J. Respir. Dis. 1968. V. 49. P. 185.
18. Wall M.A. // J. Appl. Physiol. 1985. V. 59. P. 274.
19. Kraemer R., Meister B. // J. Appl. Physiol. 1985. V. 59. P. 1137.
20. Hjalmarson O., Sandberg K. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 83.
21. Aurora P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 249.
22. Schibler A. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 15. P. 1094.
23. Mentore K. et al. // Acad. Radiol. 2005. V. 12. P. 1423.
24. Robinson P.D. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2009. V. 44. P. 733.
25. Latzin P. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. P. 888.
26. Fuchs S.I. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2008. V. 43. P. 731.
27. Horsley A.R. et al. // Thorax. 2008. V. 63. P. 135.
28. Bouhuys A. // J. Appl. Physiol. 1963. V. 18. P. 297.
29. Cumming G., Jones J.G. // Respir. Physiol. 1966. V. 1. P. 238.
30. Gustafsson P.M. et al. // Respiration. 2009. V. 78. P. 339.
31. Gustafsson P.M. et al. // Pediatr. Pulmonol. 1994. V. 17. P. 258.
32. Gustafsson P.M. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. P. 168.
33. Downie S.R. et al. // Thorax. 2007. V. 62. P. 684.
34. Altes T.A. et al. // J. Magn. Reson. Imaging. 2001. V. 13. P. 378.
35. Samee S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. P. 1205.
36. Venegas J. // Thorax. 2007. V. 62. P. 653.
37. Sonnappa S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 177. P. A701.
38. Macleod K.A. et al. // Thorax. 2009. V. 64. P. 33.
39. Lum S. et al. // Thorax. 2007. V. 62. P. 341.
40. Dakin C.J. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 904.
41. Brenner D.J., Hall E.J. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 357. P. 2277.
42. Gustafsson P.M. et al. // Thorax. 2008. V. 63. P. 129.
43. Kraemer R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 371.
44. Aljassim F. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 30. P. 33s.
45. Gustafsson P.M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 972.
46. Aurora P. et al. // Thorax. 2004. V. 59. P. 1068.
47. Aurora P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 249.
48. Aurora P. et al. // Respir. Physiol. Neurobiol. 2005. V. 148. P. 125.