

## Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 1-я)

По материалам: *Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2017; 49 (1): pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016*

### Резюме

В данном документе приведены обновленные технические стандарты Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society* – ATS) по измерению поглощения монооксида углерода в легких методом одиночного вдоха. Последние рекомендации были опубликованы в 2005 г. Несмотря на то, что оба термина – диффузионная способность легких ( $DL_{CO}$ ) и трансфер-фактор CO ( $TL_{CO}$ ) – одинаково характеризуют поглощение монооксида углерода в легких, в данном документе используется термин  $DL_{CO}$ . Специалистами совместной рабочей группы ERS и ATS проведен обзор недавно опубликованной литературы по этому вопросу и существующих технических возможностей и аппаратуры, производимой в мире. Представленные в данном документе рекомендации являются результатом консенсуса членов рабочей группы в соответствии с доказательствами, существующими сегодня по разным аспектам измерения  $DL_{CO}$ . Более того, в документе отражено мнение экспертов, вошедших в рабочую группу, по тем вопросам, для которых высококачественные доказательства либо отсутствуют, либо являются недостаточно полными. Основные изменения в данных технических стандартах связаны с измерением  $DL_{CO}$  с помощью систем, использующих газоанализаторы быстрого реагирования (RGA-газоанализаторы) для монооксида углерода и индикаторного газа, которые сегодня являются наиболее распространенными из выпускаемых аппаратов для измерения  $DL_{CO}$ . Технические усовершенствования этих новых систем позволяют улучшить измерение  $DL_{CO}$  и определить новые стандарты измерения легочного газообмена. Дополнительные материалы к данной статье доступны на сайте <https://erj.ersjournals.com>

**Ключевые слова:** диффузионная способность легких по монооксиду углерода, трансфер-фактор, метод одиночного вдоха, RGA-газоанализаторы.

Для цитирования: 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-149-158

## Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 1)

Adopted from: *Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2017; 49 (1): pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.*

### Abstract

This document is updated technical standards of European Respiratory Society (ERS) and American Thoracic Society (ATS) for single-breath carbon monoxide diffusing capacity measurement. The previous version of this document was published in 2005. Both terms used to describe the uptake of carbon monoxide in the lungs,  $DL_{CO}$  (diffusing capacity) and  $TL_{CO}$  (transfer factor), are equally valid, but the term  $DL_{CO}$  is used in this document. The document was developed by joint ATS/ERS taskforce and was based on a survey of published evidence. Expert opinion was used for issues for which evidence was not available or was insufficient. Principal changes in the technical standards are related to new systems with rapidly responding gas analyzers for carbon monoxide. Additional materials are available at [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com).

**Key words:** carbon monoxide, diffusing capacity of the lungs, transfer factor, single-breath method, rapidly responding gas analyzers.

For citation: Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 149–158 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-149-158

Прошло более 100 лет с тех пор, как Мари Кроу разработал метод измерения поглощения монооксида углерода в легких при однократном вдохе [1]. Целью данного эксперимента являлась демонстрация гипотезы о том, что пассивной диффузией можно объяснить транспорт кислорода из альвеол в капиллярную кровь, однако данный метод получил широкое распростране-

ние. В Северной Америке метод получил название «диффузионная способность легких», а в Европе – «трансфер-фактор». В данном документе для обозначения трансфер-фактора, или диффузионной способности легких по монооксиду углерода используется аббревиатура  $DL_{CO}$ , хотя наименование «трансфер-фактор» ( $TL_{CO}$ ) имеет эквивалентное значение.

Стандартизованный клинический метод, применяемый для определения  $DL_{CO}$ , описан *C.M. Ogilvie et al.* [2] (1957). Для определения альвеолярного объема и альвеолярной концентрации монооксида углерода в начале задержки дыхания использовался индикаторный газ. Для анализа собиралась средняя порция выдыхаемого газа и с помощью газоанализаторов определялась концентрация газа в образце. Измерения занимали несколько минут. В настоящем документе эти «классические» системы и расчеты будут описаны далее. С тех пор аппараты для измерения  $DL_{CO}$  значительно усовершенствованы, прежде всего за счет быстродействующих газоанализаторов (RGA-анализаторы – *rapidly responding gas analysers*), в которых 0–90%-ное время отклика составляет  $\leq 150$  мс. Поскольку современные RGA-газоанализаторы работают в режиме реального времени с непрерывным анализом газового состава, в большинстве современных систем, как правило, используется только симуляция классического сбора образца газа в мешок, большинство параметров собранного газа при этом не анализируются. При этом существует несколько аспектов измерения  $DL_{CO}$ , которые можно существенно улучшить, используя все показатели, получаемые при непрерывном измерении, что будет обсуждаться далее.

Настоящий документ и сопутствующее резюме [3] представляют собой обновление стандартов Европейского респираторного (*European Respiratory Society – ERS*) и Американского торакального (*American Thoracic Society – ATS*) обществ (2005) [4], которые, в свою очередь, базировались на предшествующих стандартах [5, 6]. В обновленной версии отражен консенсус экспертов ERS и ATS, направленный на:

- обновление стандартов измерения  $DL_{CO}$  в связи с использованием RGA-газоанализаторов;
- новые стандарты расчета, основанные на непрерывном анализе всего количества выдыхаемого газа.

Очевидно, что классическое оборудование еще будет использоваться в течение некоторого времени. Однако некоторые ранее разработанные системы измерения  $DL_{CO}$  могут быть усовершенствованы в соответствии с новыми стандартами. Ожидается, что будут разрабатываться новые системы измерения  $DL_{CO}$ , отвечающие новым стандартам, а иногда и превосходящие их. Данный документ может использоваться независимо от ранее опубликованных стандартов, но в некоторых случаях можно обращаться и к предшествующей редакции. В изложенных далее рекомендациях будет рассматриваться только измерение поглощения монооксида углерода в легких методом одиночного вдоха, т. к. эта методика является наиболее распространенной в мире.

## Методы

Для обновления стандартов измерения  $DL_{CO}$  (2005) [4] с использованием RGA-газоанализаторов создана объединенная рабочая группа ERS и ATS. Со-председатели рабочей группы были одобрены ERS

и ATS. Членами рабочей группы стали ученые и врачи с опытом создания международных рекомендаций, клиническим опытом рутинного исследования функции внешнего дыхания (ФВД) и специальными знаниями транспорта газов, включая исследования и научные публикации. Члены рабочей группы должны были раскрыть конфликт интересов. В рабочую группу вошли 5 членов рабочей группы, разработавшей стандарты (2005), и 4 новых членов. В результате поиска литературы, опубликованной между 2000 и 2015 гг. в базе данных *PubMed* с использованием ключевых слов, относящихся к диффузионной способности легких и трансфер-фактору, выявлено 3 637 публикаций. После анализа абстрактов отобрано 113 публикаций, имеющих отношение к данной теме, и еще 99 публикаций, потенциально относящихся к данной теме. Всем производителям оборудования для измерения ФВД с функцией измерения  $DL_{CO}$  были разосланы запросы о характеристиках оборудования. Получен ответ от 8 из 13 производителей. Также проанализированы характеристики оборудования, опубликованные на сайтах производителей. К основным стандартам (2005) добавлены обновления на основе консенсуса.

Рекомендации, представленные в данном документе, разработаны на основе согласия членов рабочей группы в контексте доказательств, доступных по различным аспектам измерения  $DL_{CO}$ . Более того, в данных рекомендациях отражено мнение экспертов по вопросам, по которым высокодоказательная информация отсутствует или ее недостаточно. Также членами рабочей группы определены направления дальнейших исследований по проблемам с недостаточно доказательной информацией.

## Ключевые показатели поглощения монооксида углерода

Объем монооксида углерода в альвеолярном пространстве рассчитывается как произведение альвеолярного объема ( $V_A$ ) и альвеолярной фракции монооксида углерода ( $F_{ACO}$ ), т. е. фракционной концентрации монооксида углерода в альвеолярном пространстве. Таким образом, при заданном объеме транспорт монооксида углерода из легких в кровь описывается формулой  $V_A \times \Delta F_{ACO} / \Delta t$ . Более того, при отсутствии монооксида углерода в крови транспорт монооксида углерода равен произведению напряжения монооксида углерода в альвеолах (парциального давления монооксида углерода –  $P_{ACO}$ ) и  $DL_{CO}$ , т. е. проводимости монооксида углерода из вдыхаемого тестового газа в альвеолярное пространство с последующим связыванием гемоглобином крови ( $Hb$ ) (т. е. поток равен произведению давления и проводимости). При сочетании этих формул следует уравнение (1), из которого можно вывести уравнение (2) для расчета  $DL_{CO}$ :

$$V_A \times \Delta F_{ACO} / \Delta t = P_{ACO} \times DL_{CO} \quad (1)$$

$$DL_{CO} = V_A \times \Delta F_{ACO} / \Delta t / P_{ACO} \quad (2)$$

ERS рекомендуется выражать  $DL_{CO}$  в единицах системы СИ (ммоль / мин / кПа), тогда как ATS предпочтительны традиционные единицы измере-

ния (мл / мин × мм рт. ст.) при стандартной температуре, давлении и сухом газе (STPD). Для перевода единиц СИ в традиционные единицы достаточно умножить единицы СИ на 2 987.

Способность легких осуществлять газообмен через альвеолярно-капиллярную мембрану зависит от ее структурных и функциональных характеристик [1, 7–25]. К структурным характеристикам относятся внутрилегочный объем, длина пути диффузии в газовой фазе, толщина и площадь альвеолярно-капиллярной мембраны, любые перекрытия дыхательных путей, количество *Hb* в капиллярах, снабжающих вентилируемые альвеолы. К функциональным свойствам относятся абсолютные уровни вентиляции и перфузии, равномерность распределения вентиляции относительно распределения перфузии, состав альвеолярного газа, диффузионные характеристики мембраны, концентрация и связывающие свойства *Hb* в альвеолярных капиллярах, напряжения монооксида углерода и кислорода в альвеолярных капиллярах в той части легочного сосудистого русла, которая участвует в газообмене в альвеолах.

Процесс транспорта монооксида углерода из воздуха в легочные капилляры включает 6 следующих этапов:

- доставка монооксида углерода в дыхательные пути и альвеолярное пространство;
- смешивание и диффузия монооксида углерода в альвеолярных ходах, альвеолярных мешочках и альвеолах;
- транспорт монооксида углерода из газового слоя в жидкий слой альвеолярно-капиллярной мембраны;
- смешивание и диффузия монооксида углерода в легочную паренхиму и плазму в капиллярах;
- диффузия через мембрану эритроцитов во внутреннюю среду эритроцитов;
- химическая реакция с *Hb* крови [13–19].

Процесс поглощения монооксида углерода можно упростить до 2 транспортных, или проводящих этапов:

- проводимость мембраны ( $D_M$ ), которая отражает диффузионные свойства альвеолярно-капиллярной мембраны;
- связывание монооксида углерода с *Hb*.

Последний этап можно представить как произведение скорости химической реакции ( $\theta$ ) между монооксидом углерода и *Hb* и объемом крови в альвеолярных капиллярах ( $V_C$ ). Поскольку эти этапы реализуются последовательно [17], их можно описать следующим уравнением:

$$1 / DL_{CO} = 1 / D_M + 1 / \theta V_C \quad (3)$$

На  $D_M$  и  $\theta V_C$  и, следовательно, на  $DL_{CO}$  оказывают влияние множество физиологических процессов. Например, при растяжении легкого повышается  $D_M$  — в основном за счет увеличения площади поверхности альвеол, тогда как влияние на  $V_C$  может быть различным из-за разницы между растяжением и сжатием альвеолярных и внеальвеолярных капил-

ляров [13, 20–27]. Суммарный эффект этих изменений проявляется в том, что при растяжении легких  $DL_{CO}$  повышается, но изменения  $DL_{CO}$  пропорционально меньше, чем изменения  $V_A$  [22]. Физическая нагрузка, положение лежа на спине и проба Мюллера (инспираторное усилие при закрытом надгортаннике) могут рекрутировать и расширить альвеолярные капилляры, тем самым повышая  $V_C$  и  $DL_{CO}$  [28–34]. Альвеолярно-капиллярное рекрутирование также возникает в легочной ткани, оставшейся после хирургической резекции, поскольку сердечный выброс при этом осуществляется через сеть более мелких капилляров. Это приводит к меньшей потере  $V_C$ , чем можно было бы ожидать при оставшемся объеме легочной ткани. Напротив, проба Вальсальвы (экспираторное усилие при закрытом надгортаннике) может уменьшить  $V_C$  и таким образом снизить  $DL_{CO}$  [32].

Измерение поглощения монооксида углерода также зависит от равномерности вентиляции относительно  $D_M$  или  $\theta V_C$  (т. е. поглощение монооксида углерода можно измерить только в единице легочной ткани, куда монооксид углерода поступает при вдохе и откуда удаляется при выдохе) [18, 19, 35, 36]. Это особенно важно при таких заболеваниях, как эмфизема, когда вдыхаемый монооксид углерода преимущественно поступает в наиболее вентилируемые отделы легких, и измеряемое поглощение монооксида углерода прежде всего будет определяться поглотительными свойствами этих регионов. В таких условиях разведение тестового газа, используемое для расчета  $V_A$ , также будет отражать в первую очередь регионарные характеристики разведения и недооценивать легочный объем в целом. Таким образом, рассчитанная в итоге величина  $DL_{CO}$  будет отражать в первую очередь газообменные свойства наиболее вентилируемых отделов легких.

Помимо этих физиологических влияний на  $DL_{CO}$ , свойства  $D_M$ ,  $\theta V_C$  или обоих показателей, а следовательно, и  $DL_{CO}$ , находятся под влиянием множества патологических состояний [8, 9, 37–46].  $DL_{CO}$  измеряется при подозрении на любой из этих патологических процессов или при необходимости его исключения. Более того, при этих заболеваниях изменения во времени измеренной величины  $DL_{CO}$  — надежный метод отслеживания течения болезни.

## Газоанализаторы и оборудование

### Дизайн системы

Описания приборов и общие инструкции для измерения диффузионной способности легких методом одиночного вдоха доступны во многих источниках [2, 6, 47–50]. 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  $DL_{CO}$  с анализом газов в собранной порции обычно

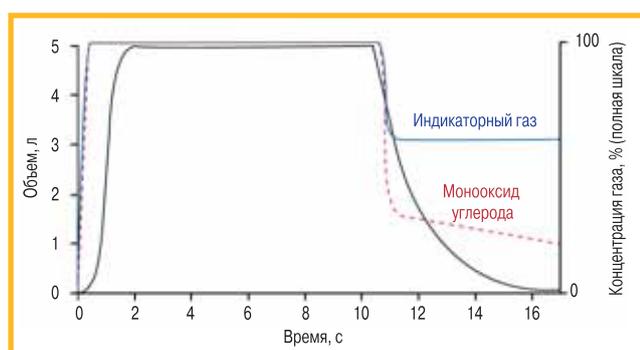


Рис. 1. Объем легких и концентрация газа во время маневра оди-ночного вдоха для измерения поглощения монооксида углерода. В то время как классические системы измерения DLCO отобра-жают только график объем–время, системы DLCO с газоанализа-тором быстрого реагирования (RGA-газоанализатором) отобра-жают еще и изменение концентрации монооксида углерода и индикаторного газа на протяжении всего маневра. Вос-произведено из [4]

Примечание: DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Figure 2. Diagram of lung volume and gas concentration during the single-breath manoeuvre to measure the uptake of carbon monoxide. Whereas classical DL<sub>CO</sub> systems only display the volume–time graph, rapid gas analyser (RGA) DL<sub>CO</sub> systems also display the carbon mono-oxide and tracer gas concentrations throughout the single-breath manoeuvre. Reproduced from [4]

регистрируется только изменение объема во време-ни, но с помощью RGA-газоанализаторов можно непрерывно измерять концентрацию монооксида углерода и индикаторного газа в течение всего мане-вра измерения DL<sub>CO</sub> (рис. 1).

## Требования к оборудованию

Стандарты для систем измерения DL<sub>CO</sub> приведены в табл. 1.

### Анализаторы потока и объема

Любая ошибка в измерении потока и последующего расчета объема приведет к соответствующей ошибке в расчете DL<sub>CO</sub>. Однако непрерывное усовершен-ствование технологий измерения воздушных пото-ков позволило достичь высокой точности таких измерений. Точность измерения потока в пределах от –10 до +10 л / с должна составлять ± 2 %. При калибровке 3-литровым шприцем с максимальной

Таблица 1

### Спецификация оборудования и стандарты выполнения

#### Equipment specifications and performance standards

Система DL <sub>CO</sub>	Спецификация	
	необходимое	рекомендуемое
Системы с газоанализаторами быстрого реагирования (RGA-газоанализаторами)		
Спецификация анализатора		
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 ppт в измерении монооксида углерода	
Дрейф по монооксиду углерода	≤ 10 ppт в течение 30 с	
Дрейф по индикаторному газу	≤ 0,5 % от полной шкалы в течение 30 с	
Точность потока	В пределах ± 2 % в интервале от –10 до + 10 л / с	
Точность объема (при калибровке 3-литровым шприцем)	В пределах ± 75 мл	
Точность датчика барометрического давления	В пределах ± 2,5 %	
Возможность выполнять контроль качества (3-литровый шприц, режим ATP, ингаляция примерно 2 л тестового газа)	Рассчитать общий объем (V <sub>A</sub> ) 3 ± 0,3 л и DL <sub>CO</sub> < 0,5 мл / мин / мм рт. ст. или < 0,166 ммоль / мин / кПа	
Сбор и хранение данных с адекватным разрешением	Оцифровка при ≥ 100 Гц на 1 канал с разрешением ≥ 14 бит	Оцифровка при 1 000 Гц
Мониторирование 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 <sub>A</sub> и DL <sub>CO</sub>	Применяется*	
Уверенность в достаточной точности сигналов концентрации газа и потока	Применяется*	
Измерение анатомического «мертвого пространства» методом Фоулера (рис. 6**)	Применяется*	
Отражение на дисплее графика концентрации газа относительно выдыхаемого объема для подтверждения точки вымывания «мертвого пространства» и сообщение о величине ручной корректировки (рис. 4**)	Применяется*	
Измерение V <sub>A</sub> при использовании в уравнении баланса масс данных всех индикаторных газов, полученных в целом маневре	Применяется*	
Отражение DL <sub>CO</sub> , скорректированной по изменению P <sub>A</sub> O <sub>2</sub> , связанному с барометрическим давлением	Применяется*	
Возможность введения симулированных данных цифрового теста и расчета DL <sub>CO</sub> , V <sub>A</sub> , OEL, V <sub>D</sub>		Рассчитать величины с точностью в пределах 2 % от реальных*
Отражение DL <sub>CO</sub> , скорректированной по изменению P <sub>A</sub> O <sub>2</sub> , связанному с P <sub>A</sub> CO <sub>2</sub> , если доступен сигнал концентрации диоксида углерода	Применяется*	

Окончание табл. 1 см. на стр. 153

Окончание табл. 1 (начало табл. 1 см. на стр. 152)

Классические системы измерения DL <sub>CO</sub> со сбором альвеолярной порции выдыхаемого воздуха	
Спецификация газоанализатора	
Максимальная нелинейность	± 1 % от полной шкалы
Точность	В пределах ± 1 % от полной шкалы
Помехи 5%-го диоксида углерода или 5%-го водного пара	≤ 10 ррт в измерении монооксида углерода
Дрейф по монооксиду углерода	≤ 10 ррт в течение 30 с
Дрейф по индикаторному газу	≤ 0,5 % от полной шкалы в течение 30 с
Точность потока	В пределах ± 2 % в интервале от -10 до +10 л / с
Точность объема (при калибровке 3-литровым шприцем)	В пределах ± 75 мл
Возможность выполнять контроль качества (3-литровый шприц, режим АТР, ингаляция примерно 2 л тестового газа)	Рассчитать общий объем (V <sub>A</sub> ) 3 ± 0,3 л и DL <sub>CO</sub> < 0,5 мл / мин / мм рт. ст., или < 0,166 ммоль / мин / кПа

Примечание: АТР – температура, давление и влажность окружающей среды; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V<sub>B</sub> – объем «мертвого пространства»; V<sub>A</sub> – альвеолярный объем; P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> – альвеолярное напряжение кислорода; P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> – альвеолярное напряжение диоксида углерода; ОЕЛ – общая емкость легких; \* – понятие «Применяется» означает, что производитель внес требуемую функцию в систему измерения DL<sub>CO</sub>; \*\* – см. часть 2, которая будет опубликована в журнале «Пульмонология» № 3 / 2019.

погрешностью ± 0,5 % (2,985–3,015 л) объем калибровки должен находиться в пределах ± 2,5 %, что эквивалентно погрешности ≤ 75 мл. Точность измерения объемов должна оставаться одинаковой для всех компонентов и всех концентраций газовой смеси, которые могут использоваться при проведении диффузионного теста.

### Газоанализаторы

При классическом методе измерения DL<sub>CO</sub> (сбор альвеолярной порции выдыхаемого воздуха в мешок) требуются только соотношение альвеолярных и вдыхаемых концентраций монооксида углерода и индикаторного газа. Таким образом, с помощью анализатора должны измеряться прежде всего выдыхаемый 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) [51, 52]. При классическом измерении DL<sub>CO</sub> концентрации монооксида углерода и индикаторного газа также измеряются в собранной порции выдыхаемого воздуха (статическое измерение). Время отклика анализатора не влияет на результат. Время сбора образца газа оценивается отдельно. При использовании статических измерений для расчета DL<sub>CO</sub> 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 [5]. 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 (рис. 2).

### Время отклика RGA-газоанализаторов

От времени отклика RGA-газоанализаторов зависит, насколько точно анализатор будет отслеживать истинную концентрацию монооксида углерода и индикаторного газа. Наиболее быстро концентрация меняется в начале вдоха тестового газа и в начале выдоха после задержки дыхания. Даже при соответствующей коррекции по времени задержки и времени отклика газоанализатора будет оставаться погрешность в измерении DL<sub>CO</sub> из-за времени отклика. На каждые 100 мс увеличения 0–90 % времени отклика ошибка в измерении DL<sub>CO</sub> увеличивается примерно на 0,7 % [53]. С учетом изложенного 0–90%-ное время отклика RGA-газоанализаторов, используемых в системах измерения DL<sub>CO</sub>, должно составлять ≤ 150 мс.

Время отклика можно сократить, уменьшив объем камеры анализатора и увеличив скорость

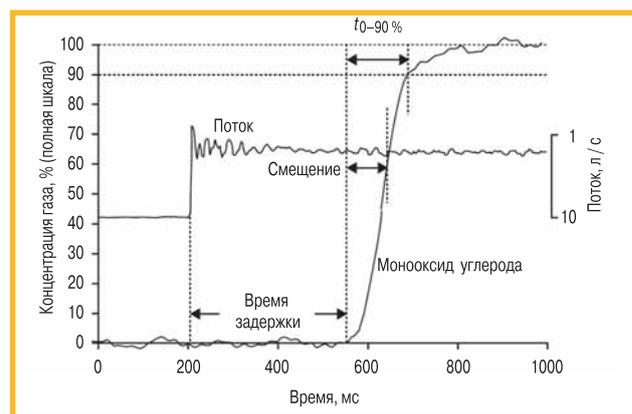


Рис. 2. Время задержки и отклика для монооксида углерода: время отклика анализатора установлено путем быстрого переключения отбираемого газа с нулевой концентрации на максимальную концентрацию монооксида углерода. Изменения сигнала потока показывают время, в течение которого был сделан переход с комнатного воздуха на тестовый газ. Время задержки, отклика 0–90 % и оптимальное смещение рассчитываются по итоговой кривой отклика

Figure 2. Lag and response times for carbon monoxide: the response time of the analyser was estimated by rapidly switching the gas being sampled from zero to full-scale carbon monoxide. The change in the flow signal shows the time at which the switch was made from medical air to test gas. The lag time, the 0–90 % response time and the optimal shift are calculated from the resulting response curve

аспирации образца. Однако при этом может ухудшиться качество сигнала за счет создания шумовых помех. Воздействие на качество сигнала для ускорения отклика анализатора также может усилить шумовые помехи. Методики цифрового улучшения качества сигнала могут использоваться только для цифрового ускорения времени отклика, если они не влияют на качество и точность сигнала и позволяют сохранить или улучшить точность измерения  $DL_{CO}$ .

### Линейность и точность

Линейность сигналов, измеряющих концентрацию газа, имеет первоочередную важность в процессе измерения  $DL_{CO}$ , поскольку соотношение концентрации газов рассчитывается классическим способом [50, 52]. Погрешность в измерении  $DL_{CO}$ , связанная с нелинейностью этих сигналов, зависит от размеров легких и скорости поглощения монооксида углерода. Нелинейность в 0,5 % всей шкалы может привести к ошибке измерения – от 0,5 % при  $DL_{CO}$  13,4 ммоль / мин / кПа (40 мл / мин / мм рт. ст.) до 1,7 % – при  $DL_{CO}$  3,35 ммоль / мин / кПа (10 мл / мин / мм рт. ст.) [53]. Характеристикой линейности газоанализаторов, применяемых при промышленном производстве систем  $DL_{CO}$ , является требование, что любая нелинейность не должна превышать 0,5 % всей шкалы измерения. Точность сигнала газоанализатора приобретает большое значение при измерении остаточной фоновой альвеолярной концентрации монооксида углерода и вымывания индикаторного газа после предшествующего маневра измерения  $DL_{CO}$ . Точность газоанализатора должна находиться в пределах  $\pm 1$  % всей шкалы измерения.

### Помехи и шумы

Недисперсионные инфракрасные анализаторы монооксида углерода обычно имеют некоторую перекрестную чувствительность к диоксиду углерода и водяному пару. Для уменьшения и / или коррекции перекрестной чувствительности требуется, чтобы доля водяного пара и диоксида углерода в выдыхаемом воздухе (до 5 % содержания каждого, что соответствует давлению водяного пара ( $P_{H_2O}$ ) 6,28 кПа / 47 мм рт. ст.) составляла  $< 10$  ppm в измеренном сигнале монооксида углерода. Измерение диоксида углерода и водяного пара в выдыхаемом воздухе до вдыхания тестового газа поможет компенсировать влияние диоксида углерода и водяного пара за счет внесения соответствующей коррекции в измеренную концентрацию.

### Дрейф

Газоанализаторы должны иметь минимальный дрейф нуля и показаний, чтобы результат измерений был стабильным в течение всего теста. Дрейф газоанализатора должен быть  $\leq 10$  ppm в течение 30 с для монооксида углерода и  $\leq 0,5$  % всей шкалы измерения в течение 30 с – для индикаторного газа. Рекомендуется, чтобы производители предоставили дополнительный режим тестирования с выведением

на экран монитора концентрации измеряемого газа для подтверждения требуемой стабильности. Любой дрейф должен определяться путем сравнения концентрации монооксида углерода и индикаторного газа, измеренных в комнатном воздухе непосредственно перед и сразу после маневра одиночного вдоха. Сигналы концентрации газа, используемые для расчета  $DL_{CO}$ , должны корректироваться по дрейфу с учетом линейного характера изменений.

### Аспирационный поток

В зависимости от конструкции дыхательного контура, порта для забора газа для анализа и аспирации потока в газоанализатор в выдыхаемый воздух может поступать комнатный воздух или тестовая газовая смесь, когда воздушный поток в конце выдоха снижается почти до нуля. Очевидно, что когда выдыхаемый поток пациента снижается и становится меньше аспирационного потока, к образцу примешивается другой газ, не являющийся частью выдыхаемого газа. Производители систем для измерения  $DL_{CO}$  должны указывать величину минимального выдыхаемого потока, при которой в систему забора газа для анализа не поступает посторонний газ. Эта величина должна быть указана в спецификации оборудования. При анализе измерения концентрации выдыхаемого газа при потоке ниже величины, указанной в технических характеристиках оборудования, не должны включаться ни в анализ вымывания индикаторного газа после предыдущего маневра (см. раздел «Интервалы между маневрами»), ни в расчет абсолютного конечного экспираторного легочного объема ( $V_{ec}$ ) в уравнениях (22) и (25) (см. часть 2, которая будет опубликована в журнале «Пульмонология» № 3 / 2019).

### Оцифровка сигнала

Для точной идентификации сигнала концентрации газа и для возможности адекватной обработки сигнала минимальная частота сигнала должна составлять  $\geq 100$  Гц на 1 канал. Однако рекомендуемая частота составляет 1 000 Гц. Разрешение конвертера аналогового сигнала в цифровой должно составлять  $\geq 14$  бит.

### Другие требования к оборудованию

Сопrotивление контура должно составлять  $< 1,5$  см вод. ст. / л / с 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 ( $V_{Dприбора}$ ) 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  $V_{Dприбора}$ , включая дыхательный контур проксимальнее точки забора образца в газоанализатор, фильтр и мунд-

штук, должен составлять < 200 мл. Для детей и взрослых больных, показатель жизненной емкости легких (ЖЕЛ) у которых составляет < 2 л, объем «мертвого пространства» должен быть меньше.

В системе для измерения  $DL_{CO}$  не должно быть утечек. Это особенно важно для систем измерения  $DL_{CO}$ , 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.

### Калибровка оборудования и контроль качества

Требования к калибровке оборудования и контролю качества приведены в табл. 2.

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 тестирования.
2. Ежедневно перед тестированием следует выполнить калибровку объема с помощью 3-литрового шприца [54]. 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 иногда надо повторять, если изменились условия окружающей среды. Более современные системы измерения  $DL_{CO}$  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 °С или относительной влажности воздуха более чем на 15 %

**Таблица 2**  
**Порядок калибровки оборудования**  
**Table 2**  
**Equipment calibration schedule**

Методика калибровки	Частота
Обнуление анализатора:	
• потока	Перед каждым тестом
• газа	Перед / после каждого теста
Калибровка объема	Ежедневно
Биологический контроль	Еженедельно
Проверка калибровочным шприцем:	
• $DL_{CO}$	Еженедельно
• утечки	Ежемесячно
Проверка линейности (калибровочным шприцем или симулятором)	Ежемесячно

Примечание:  $DL_{CO}$  – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

(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 (ОЕЛ); это может означать проблемы с калибровкой объемов.

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

- для систем измерения  $DL_{CO}$ , в которых используется спирометр объемного типа, необходимо проверять утечку в спирометре в соответствии с рекомендациями производителя;
- тест  $DL_{CO}$  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. Расчетное значение  $V_A$  должно быть в диапазоне 300 мл от 3 л с учетом корректирующего коэффициента STPD (стандартных температуры, давления и влажности) к BTPS (температура тела, атмосферное давление, насыщенное водяным паром), который составляет  $863 / (P_B - 47)$ , где  $P_B$  – атмосферное давление. Следует отметить, что 3-литровый 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 рассчитанной  $DL_{CO}$  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 [55]. Стандартными субъектами являются некурящие лица со стабильно воспроизводимой  $DL_{CO}$ , например, здоровые сотрудники лаборатории. Если  $DL_{CO}$  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  $DL_{CO}$  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 [56]. Для проверки цифровой системы алгоритма расчета  $DL_{CO}$  рабочая группа должна разработать стандартизованные цифровые данные для потока, объема и концентраций монооксида углерода и индикаторного газа с частотой сигнала 1 кГц в файле с расширением *xml* или *csv*. Настоятельно рекомендуется, чтобы производи-

тели обеспечили возможность вводить данные из таких файлов для сравнения измеренных  $DL_{CO}$  и  $V_A$  с известными величинами. Для систем  $DL_{CO}$ , не прошедших указанное тестирование, следует тщательно анализировать возможность утечки, нелинейной функции анализатора, неточности измерений объема и времени и т. д. После получения достаточного объема данных от стандартных лиц сотрудниками лаборатории могут быть установлены собственные критерии, которые будут служить индикаторами потенциальных проблем в данной системе измерения  $DL_{CO}$ . Желательно, чтобы производители выпускали автоматизированные программы контроля качества для облегчения эксплуатации оборудования.

4. Проверку утечки 3-литрового калибровочного шприца следует выполнять ежемесячно. Если в калибровочном шприце отсутствует шкала объемов, можно поставить отметку на 50 мл меньше полного объема, измерив экскурсию поршня от 0 до 3 л, и отметить ее на расстоянии 0,017 от полной экскурсии. Затем наполнить шприц и закупорить выходное отверстие шприца пробкой. Толкнуть поршень до отметки 50 мл (при этом генерируется давление около 17 см вод. ст.), удерживать его в течение 10 с и отпустить. Если после этого поршень не вернется в положение полного шприца  $\pm 10$  мл, шприц следует отправить в ремонт. Затем процедуру следует повторить, начав с отметки 50 мл ниже полного заполнения шприца, закупорки выходного отверстия и возврата поршня в положение, соответствующее заполненному шприцу.
5. Ежемесячно следует проверять линейность газоанализатора. Простой метод проверки — измерение известных серийных разведений тестового газа [57] или измерение концентрации специального сертифицированного тестового газа с высокоточными характеристиками.
6. Желательно, чтобы производители автоматизировали эту функцию. 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  $DL_{CO}$  (см. пункт 3) использованием 3-литрового шприца при температуре, давлении и влажности окружающей среды (режим АТР), 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  $DL_{CO}$  должно составлять  $< 0,166$  ммоль / мин / кПа, или  $< 0,5$  мл / мин / мм рт. ст. В обзоре данных по контролю качества для 4 разных систем измерения  $DL_{CO}$  в период с 2006 по 2015 гг. выявлено только 4 исключения, при которых показатель  $|DL_{CO}|$  составил  $> 0,13$  ммоль / мин / кПа ( $> 0,4$  мл / мин / мм рт. ст.). В этой же работе показано, что  $V_A$  сохранялся в пределах  $3 \pm 0,3$  л во всех 4 системах (неопубликованные данные *B.R. Tompson*). 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  $DL_{CO}$  и высокоточных тестовых газов проверка системы должна осуществляться с помощью 3-литрового калибровочного шприца в режиме АТР. Производители должны обеспечить возможность выполнения такого теста, который будет аналогичен обычной процедуре тестирования пациента за исключением того, что  $V_A$  будет представлен в режиме АТР, но не ВТРС.

7. Запись проверок оборудования и тестирования стандартных пациентов должна датироваться и храниться в журнале регистрации или в виде цифрового файла. Желательно, чтобы производители предоставляли программное обеспечение и функции проверки оборудования для контроля качества измерений. Кроме того, производители в дополнение к описанным функциям могут разрабатывать отдельные методы контроля качества специально для данного оборудования. Если для удаления водяного пара или поддержания комнатной температуры водяного пара используются влагопроницаемые трубки, их следует заменить в соответствии с рекомендациями производителя для того, чтобы быть уверенными в нормальном функционировании оборудования. Батарейки для газоанализатора должны вовремя заменяться на новые. Производители могут также представить план профилактических работ для разных компонентов системы (например, баллонных клапанов), который включает регулярные проверки этих компонентов и замену при необходимости.

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

Современные системы измерения  $DL_{CO}$  полностью интегрированы, в них не используются автономные газоанализаторы, которые могли бы тестироваться отдельно. Для однотипной проверки и калибровки

любых систем измерения  $DL_{CO}$  нужны соответствующие требования к производителям. К требованиям контроля качества относятся аналоговое тестирование с использованием таких устройств, как симуляторы [58], возможность полностью работать в режиме АТР 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  $DL_{CO}$ .

### Профилактика инфекций

Основная цель профилактики инфекций заключается в предотвращении распространения инфекций между пациентами и персоналом во время тестирования ФВД. В этом отношении к процедуре измерения  $DL_{CO}$  применимы рекомендации, содержащиеся в руководстве ATS / ERS по спирометрии, и общие правила исследования ФВД [59–61].

Окончание см. в № 3 / 2019.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.,  
к. м. н. Черняка А.В.

Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine;  
Alexander V. Chernyak, Candidate of Medicine

### Литература / References

- Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J. Physiol.* (Lond.) 1914; 49 (4): 271–300.
- Ogilvie C.M., Forster R.E., Blakemore W.S., Morton J.W. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 1957; 36 (1, Pt 1): 1–17. DOI: 10.1172/JCI103402.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- 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. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
- 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. DOI: 10.1164/ajrccm.152.6.8520796.
- Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H. et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur. Respir. J.* 1993; 16 (Suppl.): 41–52.
- Forster R.E. Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity. *Physiol. Rev.* 1957; 37 (4): 391–452. DOI: 10.1152/physrev.1957.37.4.391.
- MacIntyre N.R. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *Respir. Care.* 1989; 34: 489–499.
- Crapo R.O., Forster R.E. 2nd. Carbon monoxide diffusing capacity. *Clin. Chest Med.* 1989; 10 (2): 187–198.
- Wilson A.F., Hearne J., Brennen M., Alfonso R. Measurement of transfer factor during constant exhalation. *Thorax.* 1994; 49 (11): 1121–1126.
- Leathart G.L. Steady-state diffusing capacity determined by a simplified method. *Thorax.* 1962; 17 (4): 302–307. DOI: 10.1136/thx.17.4.302.
- Meyer M., Scheid P., Riepl G. et al. Pulmonary diffusing capacities for O<sub>2</sub> and CO measured by a rebreathing technique. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (6): 1643–1650. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.6.1643.
- Weibel E.R. Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity: I. Model and method. *Respir. Physiol.* 1971; 11 (1): 54–75. DOI: 10.1016/0034-5687(70)90102-7.
- Forster R.E., Fowler W.S., Bates D.V., van Lingen B. The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath-holding. *J. Clin. Invest.* 1954; 33 (8): 1135–1145/ DOI: 10.1172/JCI102987.
- MacIntyre N.R., Leatherman N., Deitz J.L. et al. Distribution and uptake of helium, carbon monoxide and acetylene in the lungs during high frequency oscillatory ventilation. *Respir. Physiol.* 1986; 63 (2): 201–212.
- Comroe J.H. Jr. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111 (2): 225–228.
- Roughton F.J., Forster R.E. 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; 11 (2): 290–302. DOI: 10.1152/jappl.1957.11.2.290.
- Michaelson E.D., Sackner M.A., Johnson R.L. Jr. Vertical distribution of pulmonary diffusing capacity and capillary blood flow in man. *J. Clin. Invest.* 1973; 52 (2): 359–365. DOI: 10.1172/JCI107192.
- MacIntyre N.R., Nadel J.A. Regional diffusing capacity in normal lungs during a slow exhalation. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1982; 52 (6): 1487–1492. DOI: 10.1152/jappl.1982.52.6.1487.
- Hughes J.M., Pride N.B. In defense of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/V<sub>A</sub>). *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (2): 168–174.
- Stam H., Versprille A., Bogaard J. The components of the carbon monoxide diffusing capacity in man dependent on alveolar volume. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (1): 17–22.
- Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity ( $DL_{CO}$ ) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir. Med.* 2000; 94 (1): 28–37. DOI: 10.1053/rmed.1999.0740.
- 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. DOI: 10.1172/JCI102923.
- 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.
- 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.
- Newth C.J., Cotton D.J., Nadel J.A. Pulmonary diffusing capacity measured at multiple intervals during a single exhalation in man. *J. Appl. Physiol.* 1977; 43 (4): 617–625. DOI: 10.1152/jappl.1977.43.4.617.
- 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.

28. Huang Y.C., Helms M.J., MacIntyre N.R. Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions and during mild exercise. *Chest*. 1994; 105 (2): 501–508.
29. Stam H., Kreuzer F.J., Versprille A. Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity and its components. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71 (4): 1477–1488. DOI: 10.1152/jappl.1991.71.4.1477.
30. Stokes D.L., MacIntyre N.R., Nadel J.A. Nonlinear increases in diffusing capacity during exercise by seated and supine subjects. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (4): 858–863. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.4.858.
31. Johnson R.L. Jr., Spicer W.S., Bishop J.M., Forster R.E. Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15: 893–902. DOI: 10.1152/jappl.1960.15.5.893.
32. 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. DOI: 10.1152/jappl.1969.27.6.826.
33. Cotes J.E., Snidal D.P., Shepard R.H. Effect of negative intra-alveolar pressure on pulmonary diffusing capacity. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15: 372–376. DOI: 10.1152/jappl.1960.15.3.372.
34. Cotton D.J., Mink J.T., Graham B.L. Effect of high negative inspiratory pressure on single breath CO diffusing capacity. *Respir. Physiol.* 1983; 54 (1): 19–29.
35. Cotton D.J., Prabhu M.B., Mink J.T., Graham B.L. Effects of ventilation inhomogeneity on DL<sub>CO</sub> SB-3EQ in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73 (6): 2623–2630. DOI: 10.1152/jappl.1992.73.6.2623.
36. Cotton D.J., Prabhu M.B., Mink J.T., Graham B.L. Effect of ventilation inhomogeneity on “intra-breath” measurements of diffusing capacity in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75 (2): 927–932. DOI: 10.1152/jappl.1993.75.2.927.
37. Epler G.R., Saber F.A., Gaensler E.A. Determination of severe impairment (disability) in interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis* 1980; 121 (4): 647–659.
38. Viegi G., Paoletti P., Di Prediletto R. et al. Carbon monoxide diffusing capacity, other indices of lung function, and respiratory symptoms in a general population sample. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1990; 141 (4, Pt 1): 1033–1039. DOI: 10.1164/ajrccm/141.4\_Pt\_1.1033.
39. Nordenfelt I., Svensson G. The transfer factor (diffusing capacity) as a predictor of hypoxemia during exercise in restrictive and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Physiol.* 1987; 7 (5): 423–430.
40. Gelb A.F., Gold W.M., Wright R.R. et al. Physiologic diagnosis of subclinical emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1973; 107 (1): 50–63.
41. Rosenberg E., Young R.C. Jr. Potential value of diffusing capacity per liter of lung volume (DL/V<sub>A</sub>) for early detection of alveolar capillary defects. *Lung*. 1979; 157 (1): 23–29.
42. Renzetti A.D., Bleecker E.R., Epler G.R. et al. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1986; 133 (6): 1205–1209.
43. Owens G.R., Rogers R.M., Pennock B.E., Levin D. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310 (19): 1218–1221. DOI: 10.1056/NEJM198405103101903.
44. Morrison N.J., Abboud R.T., Ramadan F. et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis* 1989; 139 (5): 1179–1187. DOI: 10.1164/ajrccm/139.5.1179.
45. Gould G.A., Redpath A.T., Ryan M. et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 141–146. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/4/2/141.full.pdf>
46. Bates D. Uptake of CO in health and emphysema. *Clin. Sci*. 1952; 11: 21–32.
47. Clausen J.L., Zarins L.P., eds. Pulmonary function testing guidelines and controversies: equipment, methods and normal values. New York: Academic Press; 1982.
48. Quanjer P.H. Standardized lung function testing. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (Suppl. 5): 39–44.
49. Morris A., Kanner R.E., Crapo R. et al. Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. The 2<sup>nd</sup> Edition. Salt Lake City: Intermountain Thoracic Society; 1984.
50. Cotes J., ed Lung function: Assessment and Application in Medicine. The 5<sup>th</sup> Edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1993.
51. 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. DOI: 10.1136/thx.18.2.151.
52. Chinn D.J., Naruse Y., Cotes J.E. Accuracy of gas analysis in lung function laboratories. *Thorax*. 1986; 41 (2): 133–137. DOI: 10.1136/thx.41.2.133
53. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Implementing the three-equation method of measuring single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Can. Respir. J.* 1996; 3 (4): 247–257. DOI: 10.1155/1996/567450.
54. Gardner R.M., Clausen J.L., Crapo R.O. et al. Quality assurance in pulmonary function laboratories. ATS position paper. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1986; 134 (3): 625–627.
55. 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.
56. 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. DOI: 10.1159/000334699.
57. Okubo T., Lenfant C. Calibration of gas chromatograph without standardized gas mixtures. *Respir. Physiol.* 1968; 4 (2): 255–259.
58. 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)
59. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
60. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 153–161. DOI: 10.1183/09031936.05.00034505.
61. Kendrick A.H., Johns D.P., Leeming J.P. Infection control of lung function equipment: a practical approach. *Respir. Med.* 2003; 97 (11): 1163–1179. DOI: 10.1016/S0954-6111(03)00223-3.

Поступила 30.04.19  
Received April 30, 2019