

Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 2-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 (*European Respiratory Society – ERS*) и Американского торакального (*American Thoracic Society – ATS*) обществ 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, а также 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 2-я). *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 269–291. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291

Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 2)

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

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 (part 2). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 269–291 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291

Окончание; начало см. в № 2 / 2019

Вопросы стандартизации методики одиночного вдоха

Определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом одиночного вдоха заключается в измерении потребления монооксида углерода (CO) легкими во время задержки

дыхания. Для максимального снижения вариабельности результатов следует придерживаться изложенных рекомендаций.

Состояние пациента

Необходимо стандартизовать факторы, оказывающие влияние на показатели жизненной емкости лег-

ких (ЖЕЛ), – физическая нагрузка, положение тела, сродство гемоглобина (Hb) к CO, напряжение кислорода в альвеолах ($P_{A_{O_2}}$), уровень карбоксигемоглобина (СОHb). По возможности пациент не должен получать ингаляции кислорода в течение ≥ 10 мин до выполнения маневра измерения DL_{CO} . Помимо этого, если для оценки способности легких к усилению диффузии газов применяются физическая нагрузка или лежащее положение [18, 28–31], следует отметить в протоколе исследования величину физической нагрузки и длительность пребывания пациента в положении лежа. Перед началом тестирования необходимо продемонстрировать маневр пациенту и тщательно его проинструктировать. Пациент должен сидеть в комфортном положении в течение всего тестирования, которое проводится при стабильной комфортной температуре, соответствующей инструкции производителя.

СОHb вызывает быстрое обратимое снижение DL_{CO} [62–66] в основном за счет повышения давления CO в кровеносном русле (обратное давление CO) и «эффекта анемии» в результате уменьшения связывания Hb с CO в тестовом газе. Поскольку табачный дым является наиболее распространенным источником СОHb, пациенты в день исследования должны воздерживаться от курения или других контактов с CO. Время выкуривания последней перед тестированием сигареты должно указываться в протоколе исследования и учитываться при интерпретации результатов. У пациентов, куривших незадолго до исследования, или у тяжелых курильщиков требуется коррекция по обратному давлению CO (см. раздел «Коррекция по концентрации карбоксигемоглобина и обратному давлению монооксида углерода»). Причиной повышения уровня СОHb также может стать загрязнение атмосферного воздуха.

Маневр вдоха

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

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

Недостаточно глубокий вдох тестового газа (т. е. меньше известного для данного пациента значения ЖЕЛ) может оказать разное влияние на потребление CO в зависимости от того, было ли это результатом недостаточно глубокого предшествующего выдоха до уровня ООЛ (маневр выполнен на уровне ОЕЛ) либо недостаточно глубокого вдоха от уровня ООЛ (маневр выполнен на уровне ниже ОЕЛ) [22–25]. В первом случае расчет альвеолярного объема (V_A) и DL_{CO} будет точно соответствовать легочным объемам пациента и отражать потребление CO легкими на уровне ОЕЛ. Во втором случае V_A будет снижен, и величина DL_{CO} будет искажена.

В связи с этими эффектами важно, чтобы вдыхаемый объем тестового газа (V_I) был как можно ближе к ранее измеренной ЖЕЛ. По данным, полученным в большей популяции больных, показано, что при измерении DL_{CO} объем вдоха (V_I) должен составлять около 90 % ЖЕЛ [22]. После публикации клинических рекомендаций с последующим внедрением контроля качества оборудования (2005), качество измерения DL_{CO} улучшилось настолько, что 90 % наибольшего значения измеренной ЖЕЛ теперь считается нижним пределом приемлемости для V_I [67]. Более того, отмечено, что V_I можно повысить, увеличив до 12 с время выдоха перед вдыханием тестового газа. V_I должен быть ≥ 90 % от наибольшего значения ЖЕЛ, полученной в ходе этого же тестирования. Однако маневр может оказаться приемлемым и при V_I , составляющем 85 % от наибольшей ЖЕЛ, если V_A отличается от наибольшей V_A во всех приемлемых маневрах DL_{CO} не более чем на 200 мл, или 5 % (выбирается наибольшее значение).

Вдох должен быть быстрым, т. к. при расчете DL_{CO} предполагается мгновенное наполнение легких [27, 68–74]. При более медленном наполнении легких уменьшается время, в течение которого легкие находятся в состоянии полного вдоха, что приводит к уменьшению потребления CO. Существуют разные методики, отличающиеся по длительности сбора образца выдыхаемого газа при разной скорости наполнения и опорожнения легких, однако скорость вдоха тестового газа должна быть достаточно быстрой, чтобы пациент вдохнул 85 % V_I за $< 4,0$ с. Если для вдыхания 85 % V_I требуется более длительное время, это должно быть отмечено в протоколе исследования.

Задержка дыхания и маневр выдоха

Во время задержки дыхания на расчет DL_{CO} могут повлиять как маневр Вальсальвы, так и маневр Мюллера (соответственно экспираторные или инспираторные усилия при закрытом надгортаннике), снижая или повышая кровенаполнение легких, что приведет к снижению или повышению DL_{CO} соответственно [32, 75, 76]. Следовательно, интрапульмональное давление во время задержки дыхания должно быть ниже атмосферного, что лучше всего достигается, если пациент прикладывает минимальное усилие для поддержания задержки дыхания. Время задержки дыхания должно составлять

10 ± 2 с, что легко могут выполнить большинство больных [77].

Как и при вдохе, при расчете DL_{CO} предполагается, что легкие опорожняются мгновенно [27, 68–72]. Существуют различные методики, допускающие более медленное опорожнение легких, однако несмотря на это, экспираторный маневр должен быть плавным, нефорсированным и без колебаний или прерываний.

В классических системах время выдоха для вымывания и сбора пробы не должно превышать 4 с. У больных, у которых выдох для получения необходимой порции альвеолярного газа занимает большее время, длительность выдоха следует указать в протоколе исследования. В RGA-газоанализаторах выдох должен продолжаться до достижения ООЛ с максимальным временем выдоха 12 с, что позволяет при анализе данных для RGA-газоанализаторов более точно измерять V_A , как описано далее. Наиболее частые ошибки, которые могут встречаться при вдохе, задержке дыхания и выдохе, показаны на рис. 3.

Маневр вымывания и сбора образца

Расчет DL_{CO} (см. раздел «Расчет диффузионной способности легких») производится путем анализа альвеолярной порции выдыхаемого газа, содержащей CO и индикаторный газ. Во время выдоха пациент

должен выдохнуть весь газ из анатомического «мертвого» пространства и «мертвого» пространства оборудования (V_D); этот газ не анализируется и затем собирается альвеолярная порция (см. рис. 1, ч. 1-я, «Пульмонология», № 2 / 2019). При сборе образца альвеолярного газа до достижения точки вымывания газа из «мертвого» пространства величина DL_{CO} будет занижена, тогда как задержка при сборе образца после достижения точки вымывания газа из «мертвого» пространства приведет к завышению DL_{CO} [68, 72].

Маневр вымывания и сбора образца в классических системах

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

Маневр вымывания и сбора образца в системах с RGA-анализаторами

Точку вымывания газа из «мертвого» пространства можно определить по концентрации выдыхаемого индикаторного газа. Начало альвеолярного плато можно установить по точке излома, отделяющей каждую фазу периода вымывания на графике концентрации относительно объема, добавив долю объема «мертвого» пространства, измеренную по методу Фаулера (*Fowler*) [78], к точке излома между II и III фазами [79]. Такой подход можно автоматизировать, однако для визуального определения точки вымывания «мертвого» пространства концентрация индикаторного газа должна быть отражена на кривой концентрации–объем, поскольку определение точки вымывания «мертвого» пространства с использованием кривой концентрации относительно времени ненадежно из-за достаточно высокой скорости потока в начале выдоха. Это проиллюстрировано на рис. 4. Если оператор меняет точку сбора образца, это должно быть отражено в результатах исследования.

В системах с RGA-анализаторами для измерения DL_{CO} концентрации CO и индикаторного газа рассчитывается в виртуальном образце альвеолярного газа. Концентрации газов в виртуальном образце, которые могут быть получены в образце заданного объема, собранном в заданный момент выдоха, рассчитываются, исходя из данных о потоке и концентрации газа. Надежным считается виртуальный образец объемом 200 мл [68], проанализированный

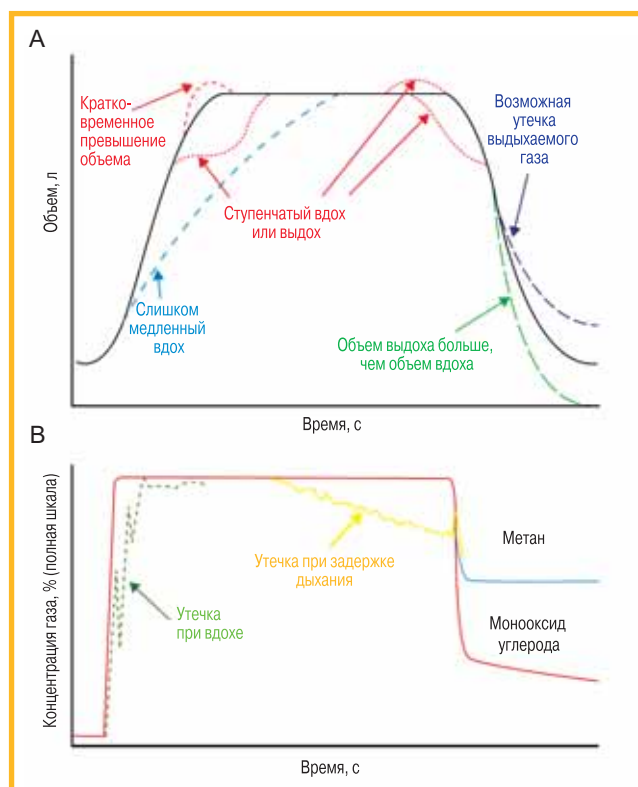


Рис. 3. Возможные проблемы во время дыхательного маневра измерения диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха, которые могут привести к ошибкам измерения. Воспроизведено из [4]

Figure 3. Potential problems with the breathing manoeuvre for single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide that can lead to measurement errors. Reproduced from [4]

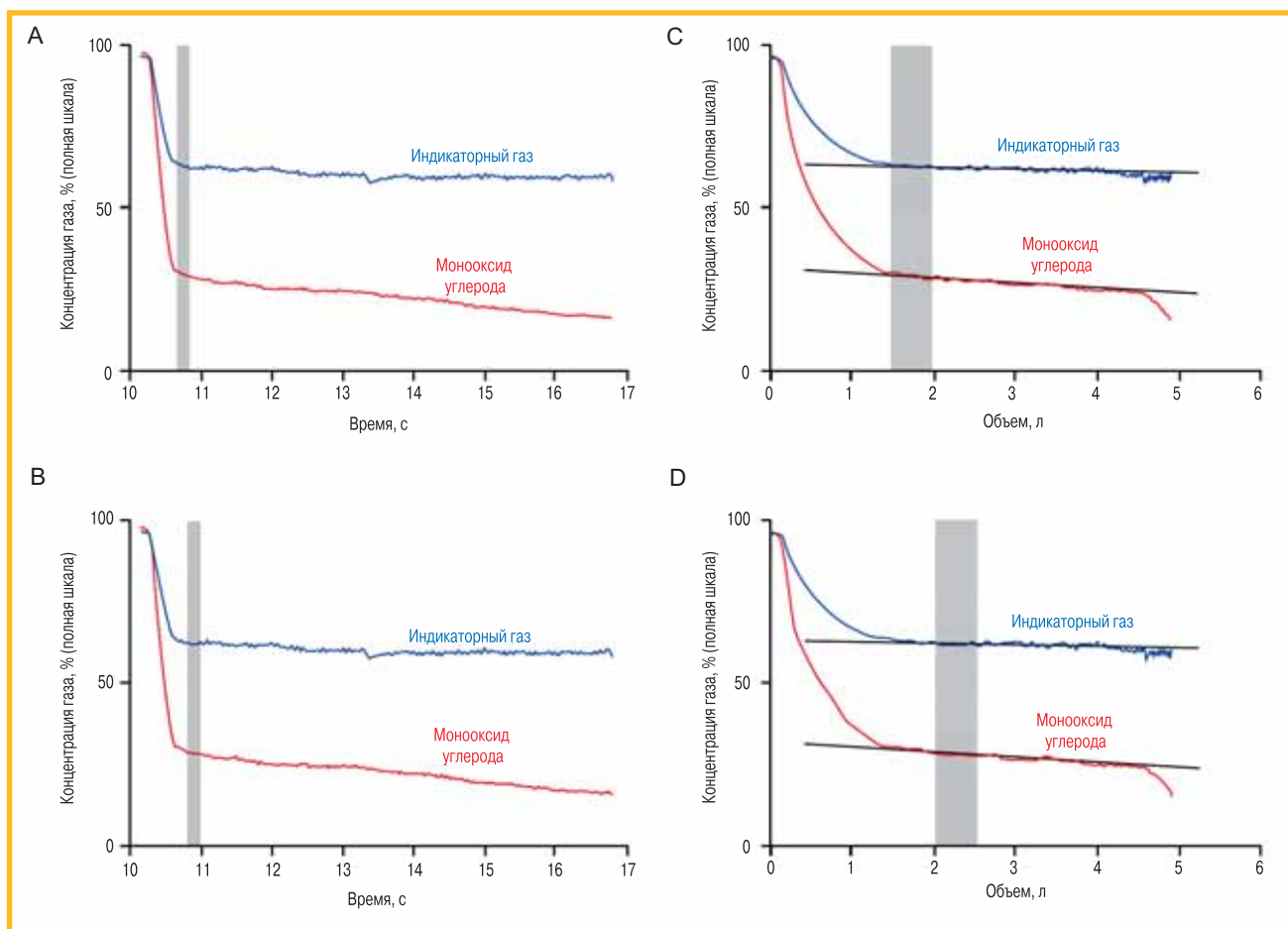


Рис. 4. Сравнение концентраций монооксида углерода и индикаторного газа, представленных на графиках как функция времени (A, B) или объема (C, D). Серый столбец показывает сбор 500-миллиметрового образца выдыхаемого газа. Верхние графики (A, C) показывают сбор образца согласно компьютерному алгоритму (на основании концентрации газов и объема легких). Нижние графики (B, D) показывают сбор образца после ручной коррекции оператором с использованием графика концентрация / время. Операторы, как правило, более консервативны и могут смещать время сбора образца. Если строится график концентрации газа относительно времени, это смещение не представляется значимым. Однако если график концентрации газа строится относительно объема, степень сдвига становится более очевидной

Figure 4. Comparison of gas concentration plotted as a function of time (A, B) or volume (C, D) for carbon monoxide and tracer gas. The shaded bar shows the collection of a 500-mL sample of exhaled gas. The upper panels (A, C) show sample collection as selected by computer algorithm (based on gas concentration and lung volume). The lower panels (B, D) show sample collection after manual adjustment by an operator using the concentration versus time plot. Operators tend to be more conservative and may over-shift the sample. When gas concentration is plotted against time, the shift does not appear to be significant; however, when gas concentration is plotted against volume, the degree of shift becomes more apparent

методом *R.Jones, F.Meade* [72]. Однако эти системы могут симулировать гораздо меньшие объемы образца газа, при этом *R.Jones, F.Meade* [72] при разработке указанного метода использовались образцы газа 85 мл. При объеме < 85 мл виртуальные образцы больше подвержены влиянию помех в сигнале концентрации выдыхаемого CO. Можно использовать виртуальные образцы газа объемом от 85 до 500 мл.

Состав выдыхаемого газа

Состав тестового газа, используемого для расчета DL_{CO} , должен быть максимально приближен к следующему: 0,3 % CO, 21 % кислорода, индикаторный газ и азот. Индикаторный газ должен быть относительно нерастворимым и относительно инертным химически и биологически. Поскольку индикаторный газ применяется для определения начальной концентрации CO в альвеолах и V_A , из которого происходит поглощение CO, диффузия в газовой среде индикаторного газа должна быть аналогична тако-

вой для CO, и он не должен мешать измерению концентрации CO. В то же время индикаторный газ не должен присутствовать в альвеолярном газе или в известной фиксированной концентрации (например, аргон).

Наиболее часто используемыми индикаторными газами являются гелий и метан. Гелий соответствует большинству описанных критериев, однако его диффузия в газовой среде значительно выше, чем у CO. Метан обычно применяется в системах с RGA-анализаторами; его диффузия в газовой среде ближе к CO, но он имеет чуть более высокую растворимость в жидкостях, чем гелий. В недавнем исследовании у здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) клинических различий в DL_{CO} , измеренной с применением гелия либо метана, не выявлено [80].

Отмечено, что концентрация выдыхаемого CO должна быть близка к 0,3 %, однако поскольку соотношение газов важнее их абсолютных величин, точ-

ная концентрация не столь важна. При расчете поглощения СО считается, что в капиллярной крови СО не содержится. Следовательно, для пациентов с высоким содержанием СОНб нужна коррекция (см. раздел «Коррекция по концентрации карбокси-гемоглобина и обратному давлению монооксида углерода»). Существуют 2 соображения, оказывающие влияние на обоснование для рекомендации инспираторной фракции кислорода (Fi_{O_2}) 21 % в тестовом газе при рутинном измерении DL_{CO} . Во-первых, в большинстве исследований по расчету должных величин для DL_{CO} на основании стандартов (2005) [4] использовался показатель Fi_{O_2} 21 % (см. раздел «Должные величины»). Во-вторых, величина P_{AO_2} после максимального вдоха зависит от объема «мертвого» пространства и соотношения $V_I: V_A$ для любого заданного значения Fi_{O_2} в тестовом газе. Таким образом, если уменьшение Fi_{O_2} в тестовом газе направлено на симуляцию спокойного дыхания (т. е. P_{AO_2} 100 мм рт. ст., или 13 кПа), это может быть достигнуто не у всех пациентов.

Измерение DL_{CO} при разных уровнях P_{AO_2} не применяется в рутинной практике, но позволяет разделить 2 компонента DL_{CO} (D_M и $\theta \cdot V_C$). Для этого применяется уравнение *Roughton–Forster* (см. уравнение (3), ч. 1-я, «Пульмонология», № 2 / 2019) и изменяется θ за счет изменения P_{AO_2} . Затем строится график $1 / DL_{CO}$ относительно $1 / \theta$ при разных значениях P_{AO_2} . Наклон этой кривой представляет собой $1 / V_C$, а пересечение с осью — $1 / DL_{CO} - 1 / D_M$. Хотя предлагаются разные величины θ , они не обсуждаются в рамках данного документа.

Интервалы между маневрами

Интервалы между маневрами в классических системах

В рекомендациях Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) (2005) отмечено, что между маневрами должно пройти хотя бы 4 мин для достаточного удаления тестового газа из легких. Пациент в это время по-прежнему сидит около прибора. Для больных с бронхиальной обструкцией требуется более длительный период (например, 10 мин). Несколько глубоких вдохов между маневрами помогут более эффективно удалить тестовый газ из легких.

Интервалы между маневрами в системах с RGA-анализаторами

Выдыхаемый газ можно мониторировать сразу, как только пациент начинает дышать через мундштук перед ингаляцией тестового газа. Если перед этим выполнен хотя бы 1 маневр, информация об индикаторном газе, собранном в конце выдоха, подскажет, закончилось вымывание или нет. У некоторых пациентов на это требуется < 4 мин. При завершеном вымывании уровень индикаторного газа в конце выдоха должен составлять ≤ 2 % концентрации индикаторного газа в тестовом газе. Иногда исследователь может начать следующий маневр, даже если

пациент не достиг этого уровня вымывания через 5 мин. Однако в любом случае концентрация индикаторного газа в конце выдоха должна указываться в протоколе и использоваться для коррекции концентрации индикаторного газа при определении V_A в начале задержки дыхания.

Концентрация СО, измеренная в выдыхаемом воздухе перед вдохом тестового газа, может использоваться для 3 важных целей [53]:

- коррекции расчета DL_{CO} по обратному давлению СО как при атмосферном уровне, так и при повышенном, который возникает при повторных маневрах DL_{CO} ;
- определения концентрации СОНб и соответствующей коррекции DL_{CO} ;
- компенсации любых остаточных влияний водяного пара и углекислого газа на анализатор СО.

Другие факторы

Возможна суточная вариабельность DL_{CO} ; в исследовании [81] получено снижение DL_{CO} на 1,2–2,2 % в час в течение дня. Причина этого до конца неясна; это явление не объясняется обратным давлением СО, изменениями V_A , V_I или временем задержки дыхания. Одно из объяснений состоит в сочетании изменений обратного давления СО и суточной вариабельности концентрации Нб [82]. Описано изменение DL_{CO} на 13 % во время менструального цикла [83]: наибольшее значение регистрировалось перед менструацией, наименьшее — на 3-й день цикла; однако остается неясным, связано ли это с вариабельностью Нб либо отражает другие физиологические процессы, например, гормональные влияния на тонус легочных сосудов. Также описано, что при употреблении этилового спирта снижается DL_{CO} [84, 85]; механизм этого также неясен. Известно, что некоторые топливные элементы анализаторов СО чувствительны к содержанию этилового спирта и кетонов в выдыхаемом воздухе.

Последовательность исследования функции внешнего дыхания

Маневры DL_{CO} нередко выполняются сразу после ингаляции 400 мкг сальбутамола в промежутке между до- и постбронходилатационными маневрами спирометрии [60]. В исследовании прошлых лет показано, что DL_{CO} может повышаться на 6 % после ингаляции бронхолитического препарата [86], но в более позднем исследовании получено, что ингаляция 400 мкг сальбутамола не оказывает существенного влияния на DL_{CO} у здоровых добровольцев и у больных как с обратимой, так и необратимой бронхиальной обструкцией [87]. По данным дальнейших исследований значительного влияния сальбутамола в дозах < 1 000 мкг на DL_{CO} у больных ХОБЛ также не выявлено [88]. Таким образом, рекомендации против применения бронхолитических препаратов перед измерением DL_{CO} отсутствуют.

Спирометрия является разновидностью нагрузки [59], которая может предположительно влиять на величину DL_{CO} . Однако ни в одном исследовании не

подтверждена необходимость выдерживать определенный интервал времени после спирометрии. Если при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) перед измерением DL_{CO} предусмотрено изменение абсолютных легочных объемов методом вымывания азота, во время которого пациент вдыхает 100%-ный кислород [89], то требуется достаточно большой интервал времени для того чтобы альвеолярный уровень кислорода вернулся к норме. Для того чтобы концентрация азота после теста вымывания азота вернулась к нормальному уровню, требуется вдвое больше времени, чем продолжительность самого теста вымывания азота [90]. Рекомендуется, чтобы измерения DL_{CO} проводились перед выполнением любых тестов вымывания азота при множественном дыхании.

Вычисления

Расчет диффузионной способности легких

При преобразовании уравнения (2) и использовании формулы $P_{ACO} = F_{ACO} \cdot (P_B - P_{H_2O})$, где F_{ACO} – альвеолярная фракция CO в сухом газе, P_B – барометрическое давление, P_{H_2O} – давление водяного пара, получено следующее уравнение:

$$\frac{d(V_A \cdot F_{ACO})}{dt} = DL_{CO} \cdot F_{ACO} \cdot (P_B - P_{H_2O}) \quad (4)$$

Принимая, что объем – величина постоянная и что напряжение CO в легочных капиллярах близко к нулю, вычислить DL_{CO} можно по уравнению (5), где $F_{ACO,0}$ и $F_{ACO,t}$ – фракционные концентрации CO в альвеолярном объеме в момент времени 0 и t соответственно. Скорость поглощения газа выражается в миллилитрах (STPD) в минуту, а градиент переноса (разница между давлением в альвеолах и легочных капиллярах) – мм рт. ст. Следовательно, DL_{CO} имеет традиционные единицы измерения – мл STPD / мин / мм рт. ст. и единицы СИ – моль (STPD) / мин / кПа:

$$DL_{CO} = \frac{V_A}{t \cdot (P_B - P_{H_2O})} \cdot \ln \left(\frac{F_{ACO,0}}{F_{ACO,t}} \right) \quad (5)$$

Метод одиночного вдоха для измерения DL_{CO} предполагает, что и CO, и индикаторный газ при вдохе получают одинаковое разведение. Следовательно, можно рассчитать исходную альвеолярную концентрацию CO при теоретическом начале задержки дыхания ($F_{ACO,0}$), зная вдыхаемую фракцию индикаторного газа (F_{ITr}) и альвеолярную фракцию индикаторного газа (F_{ATr}). В таком случае если F_{ICO} – фракция CO во вдыхаемом тестовом газе, получено уравнение (6):

$$F_{ACO,0} = F_{ICO} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \quad (6)$$

Разведение индикаторного газа также применяется для определения эффективного V_A . Если вычисляется DL_{CO} , можно вывести уравнение (7), где V_A представлен в литрах (BTPS), а t_{BH} (время задержки дыхания) – в секундах:

$$DL_{CO} = \frac{V_A}{t_{BH} \cdot (P_B - P_{H_2O})} \cdot \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \quad (7)$$

Если перевести V_A в условия STPD, получается уравнение (8) для традиционных единиц измерения DL_{CO} (V_A мл (STPD) / мин / мм рт. ст.). При переводе в традиционные единицы измерения появляется поправочный коэффициент 60 000 (60 с в 1 мин, а 1 л = 1 000 мл):

$$DL_{CO} = \frac{V_{ASTPD}}{t_{BH} \cdot (P_B - 47)} \cdot \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot 60\,000 \quad (8)$$

Если перевести в единицы СИ, получается уравнение (9) (единицы СИ для TL_{CO} : ммоль / мин / кПа), где появляется поправочный коэффициент 22,4 (перевод мл (STPD) в ммоль):

$$TL_{CO} = \frac{V_{ASTPD}}{t_{BH} \cdot (P_B - 6,28)} \cdot \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot 60\,000 / 22,4 \quad (9)$$

Расчет времени задержки дыхания

Время задержки дыхания, или время переноса, в течение которого концентрация CO изменяется от исходной до конечной (t_{BH}), – это часть знаменателя в формуле расчета DL_{CO} (уравнение (7)). Отмечено, что при измерении поглощения CO при одиночном вдохе предполагается мгновенное наполнение и опорожнение легких. Однако как вдох, так и выдох занимают несколько секунд, и эти интервалы времени, в течение которых меняется объем газа в легких, должны учитываться при расчетах. В целях стандартизации рекомендуется метод *R.Jones, F.Meade* (рис. 5) [72], поскольку он имеет теоретическую цен-

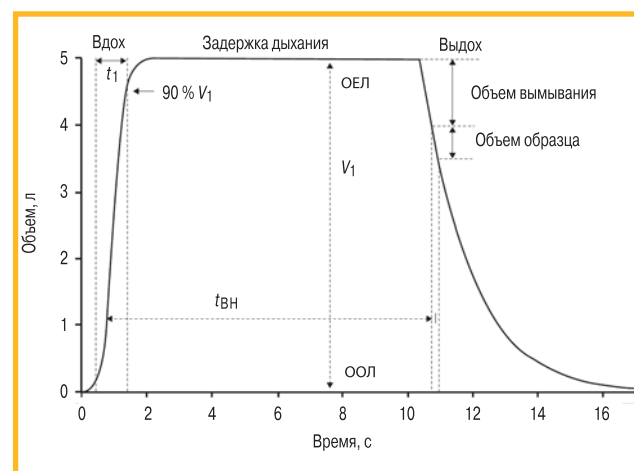


Рис. 5. Схематичное изображение измерения времени задержки дыхания при оценке диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха. Время задержки дыхания по *R.Jones* и *F.Meade* [72] включает 0,7 от времени вдоха и половину времени сбора образца

Примечание: V_1 – объем вдоха; t_1 – время вдоха (вычисляется от нуля, который определяется методом обратной экстраполяции, до момента, когда пациент вдохнул 90 % V_1); t_{BH} – время задержки дыхания; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких. Воспроизведено из [4].

Figure 5. Schematic illustration of measuring breath-hold time for the single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. The *R.Jones* and *F.Meade* [72] breath-hold time includes 0.7 of inspiratory time and half of sample time.

Notes, V_1 : inspired volume; t_1 : time of inspiration (defined from the back-extrapolated time 0 to the time that 90% of the V_1 has been inhaled); t_{BH} : breath-hold time.

ность для эмпирического учета влияния времени вдоха и выдоха. Также показано, что этот метод применим при низких инспираторных потоках (1 л / с), сокращении времени задержки дыхания до 5 с и низких экспираторных потоках (0,5 л / с) у здоровых лиц [68] при использовании систем с RGA-анализаторами, с помощью которых измеряется «мертвое» пространство и рассчитывается V_A по концентрации индикаторного газа в маневре в целом. Согласно методу *R.Jones, F.Meade* [72], время задержки дыхания равно интервалу времени от 0,3 времени вдоха (t_i) до середины периода сбора образца. Как и при спирометрии, для установления нулевой отметки времени рекомендуется методика обратной экстраполяции [2, 59]. Момент, когда пациент вдохнул 90 % от V_i , может расцениваться как момент окончания вдоха (рис. 5).

Расчет альвеолярного объема

Альвеолярный объем в классических системах

V_A представляет собой объем легочного газа, в котором CO распределяется и затем переносится через альвеолярно-капиллярную мембрану [1, 6]; следовательно, этот параметр крайне важен при измерении DL_{CO} . В классических системах для анализа и измерения концентраций CO и индикаторного газа собирается реальный образец выдыхаемого газа. Поскольку это единственное измерение, альвеолярный объем рассчитывается из того же образца, который используется для анализа поглощения CO [2]. Как известно, *R.Jones, F.Meade* [72] показано, что этот образец должен был небольшим (85 мл) для уменьшения ошибок при определении DL_{CO} . Расчет V_A требует допущения, что альвеолярный газ полностью перемешивается при максимальном объеме легких и небольшой образец выдыхаемого газа, вероятно, будет репрезентативным для легких в целом. У здоровых лиц такое допущение вполне оправдано и оказывает незначительное влияние на измерение V_A . Однако в случаях, когда у больных заболевание легких приводит к неоднородному распределению вентиляции, размер и время сбора образца оказывают существенное влияние на измерение V_A . В классических системах V_A рассчитывается, исходя из V_i , F_{ITr} и F_{ATr} , измеренных в объеме собранного образца газа – V_s . Поскольку количество индикаторного газа в легких (альвеолярное + «мертвое» пространство) равно количеству выдыхаемого индикаторного газа и учитывая, что фракция индикаторного газа в «мертвом» пространстве аналогична выдыхаемой фракции, можно создать уравнения (10) и (11):

$$V_i \cdot F_{ITr} = V_A \cdot F_{ATr} + V_D \cdot F_{ITr} \quad (10)$$

$$V_A = (V_i - V_D) \cdot F_{ITr} / F_{ATr} \quad (11)$$

V_A вычисляется в условиях ВTPS и затем переводится в условия STPD для расчета DL_{CO} , как показано в уравнениях (8) и (9). Объем вдоха (V_i) – измеренный объем выдыхаемого сухого газа, следовательно, измеряется при температуре окружающей среды (T),

давлении окружающей среды (P_B) и в отсутствие влажности (условия ATPD). Перевод этих условий в условия температуры тела при давлении окружающей среды, насыщении водяным паром (ВTPS) и в условия стандартной температуры, давления и отсутствия влажности (STPD) может потребовать поправочных коэффициентов, чтобы компенсировать эффекты разведения или изменения концентрации при добавлении или удалении водяного пара или углекислого газа в место сбора образца. Далее приведены несколько примеров расчета V_A с использованием поправочных коэффициентов.

Если из анализируемого газа удаляется водяной пар, а углекислый газ не влияет на работу анализатора, можно использовать уравнения (12) и (13), где V_{ABTPS} – это альвеолярный объем в условиях ВTPS, а V_{IBTPS} – объем вдоха в условиях ATPD:

$$V_{ABTPS} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{P_B}{(P_B - 47)} \cdot \frac{310}{(243 + T)} \quad (12)$$

$$V_{ASTPD} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{P_B}{760} \cdot \frac{273}{(243 + T)} \quad (13)$$

Если водяной пар и углекислый газ удалены из образца газа, можно использовать уравнения (14) и (15), где F_{ACO_2} – фракция углекислого газа в альвеолярном образце. Если F_{ACO_2} не измерена, ее можно принять за 0,05:

$$V_{ABTPS} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr} \cdot (1 - F_{ACO_2})} \cdot \frac{P_B}{(P_B - 47)} \cdot \frac{310}{(273 + T)} \quad (14)$$

$$V_{ASTPD} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr} \cdot (1 - F_{ACO_2})} \cdot \frac{P_B}{760} \cdot \frac{273}{(273 + T)} \quad (15)$$

Если концентрация водяного пара в образце равна его концентрации в комнатном воздухе, углекислый газ не влияет на работу анализатора и для F_{ITr} используются параметры резервуара газовой смеси (т. е. концентрация сухого газа), то можно применить уравнения (16) и (17). Если анализатор определяет F_{ITr} , используются те же поправочные коэффициенты, что и в уравнениях (12) и (13):

$$V_{ABTPS} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{(P_B - P_{H_2O})}{(P_B - 47)} \cdot \frac{310}{(273 + T)} \quad (16)$$

$$V_{ASTPD} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{(P_B - P_{H_2O})}{760} \cdot \frac{273}{(273 + T)} \quad (17)$$

Если из образца газа не удалены ни водяной пар, ни углекислый газ, анализатор не подвергается никакому воздействию и образец нагревается для предотвращения конденсации, можно использовать уравнения (18) и (19):

$$V_{ABTPS} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{310}{(273 + T)} \quad (18)$$

$$V_{ASTPD} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{(P_B - 47)}{760} \cdot \frac{273}{(273 + T)} \quad (19)$$

Во всех 4 случаях температура измеряется в градусах по Цельсию, а давление газа – в мм рт. ст. Важно, чтобы при вычислении V_A учитывался V_D . V_D суще-

ствуется в двух областях: «мертвое» пространство оборудования ($V_{D_{equip}}$), т. е. объем мундштука, фильтра и соединений внутри дыхательного контура, и анатомическое «мертвое» пространство ($V_{D_{anat}}$), т. е. объем газа в дыхательных путях, которые не участвуют в газообмене. $V_{D_{equip}}$ должен указываться производителем оборудования, но может различаться, т. к. пользователь может изменять систему, например, добавлять фильтр или использовать другой фильтр. Еще одна небольшая поправка к V_D может быть сделана, если принять, что $V_{D_{equip}}$ находится в условиях АТРД, т. к. в конце вдоха заполнен сухим тестовым газом при комнатной температуре, тогда как $V_{D_{anat}}$ должен быть в условиях ВТПС. Существуют разные методы определения $V_{D_{anat}}$. В одном варианте используется фиксированная величина 150 мл [4, 5], хотя этот метод не подходит для взрослых лиц небольшого роста и детей. Другая предлагаемая величина составляет 2,2 мл на 1 кг массы тела [50], хотя этот метод не вполне подходит для очень тучных пациентов. В исследованиях, в которых выводили наиболее распространенные уравнения для расчета должных величин, чаще всего применялся именно последний способ. Однако некоторые исследователи игнорируют $V_{D_{anat}}$ [91–93], другие используют следующую формулу: $V_{D_{anat}} / \text{возраст} + 2,2 \text{ мл} / 1 \text{ кг массы тела}$ [94].

Если индекс массы тела $< 30 \text{ кг} / \text{м}^2$, рекомендуется рассчитывать $V_{D_{anat}}$ как 2,2 мл на 1 кг массы тела. У более тучных пациентов или лиц, масса тела которых неизвестна, $V_{D_{anat}}$ (мл) можно рассчитать по уравнению (20), где рост измеряется в сантиметрах:

$$V_{D_{anat}} = h^2 / 189,4 \quad (20)$$

В классических системах со сбором образца, в которых альвеолярный образец собирается в мешок или камеру, остаточный объем мешка для сбора образца (иногда называемый «мертвым» пространством мешка для сбора образца) разбавляет газ в образце и изменяет измеряемую концентрацию выдыхаемых газов. При этом величина и направленность ошибки зависит от V_S , остаточного объема мешка для сбора образца и его соединений (V_{SRV}) и состава газа в этом остаточном объеме. V_{SRV} может содержать тестовый газ, комнатный воздух либо выдыхаемый газ после маневра DL_{CO} . Если V_{SRV} содержит комнатный воздух, он снижает измеряемые концентрации выдыхаемых газов и для коррекции можно использовать уравнение (21). Величина потенциального влияния на DL_{CO} в существующих системах, где отсутствует коррекция по остаточному объему мешка для сбора образца, составляет 0,3–8 % в зависимости от размера мешка для сбора образца и V_{SRV} [95]:

$$F_{ATr} [\text{корректированная}] = F_{ATr} [\text{измеренная}] \cdot (V_S / (V_S - V_{SRV})) \quad (21)$$

В классических системах производитель должен сообщать величину «мертвого» пространства оборудования и мешка для сбора образца. Оба эти объема должны продуваться комнатным воздухом или, если

требуется рассчитать D_M и V_C , — соответствующим количеством кислорода, прежде чем будет выполнен маневр одиночного вдоха, чтобы в этих объемах не оставался выдыхаемый газ от предыдущего пациента. V_{SRV} должен составлять $< 2 \% V_S$, или 10 мл — в зависимости от того, что больше. Важно отметить, что при измерении выдыхаемого образца в системах с RGA-анализаторами остаточный объем мешка не учитывается (V_A рассчитывается с учетом баланса массы всех вдыхаемых и выдыхаемых газов, см. уравнения (22–26)).

Для здоровых лиц классическое определение альвеолярного объема ($V_{A_{sb}}$) методом одиночного вдоха почти соответствует ОЕЛ, определяемой методом бодиплетизмографии [22, 74]. Однако неравномерное перемешивание газов у больных с нарушением распределения вдыхаемого объема газа, например, при обструктивных заболеваниях дыхательных путей, может существенно изменить разведение индикаторного газа, в результате чего величина $V_{A_{sb}}$ будет значительно меньше, чем величина V_A , рассчитанная по реальному общему объему внутригрудного газа. Поглощение CO также зависит от равномерности перемешивания газов в этих условиях и будет прежде всего отражать способность переносить CO в областях, в которые поступает тестовый газ. Предполагается, что величина V_A , рассчитанная отдельно от других показателей с помощью более точного метода (например, при множественном дыхании ($V_{A_{mb}}$) или методом бодиплетизмографии ($V_{A_{plethys}}$)), в этих условиях может использоваться вместо $V_{A_{sb}}$ для коррекции эффектов неравномерного распределения. Однако расчет DL_{CO} (см. уравнение (7)) основан на объеме газа, в котором распределяется индикаторный газ (и CO), а не на общем объеме внутригрудного газа. Более того, замена $V_{A_{sb}}$ на измеренные отдельно $V_{A_{mb}}$ или $V_{A_{plethys}}$ превышающие $V_{A_{sb}}$, требует допущения, что свойства D_M и V_C в неизмеренных регионах легких аналогичны таковым в измеренных областях, — допущение, которое трудно проверить. Кроме того, если $V_{A_{sb}}$ замещается другой величиной, применение эталонных уравнений для расчета DL_{CO} становится сомнительным.

Исходя из этих соображений, отдельно измеренные V_{AMB} или $V_{A_{plethys}}$ не должны использоваться вместо $V_{A_{sb}}$. Более того, если величина $V_{A_{sb}}$ существенно меньше, чем измеренная отдельно при определении V_{AMB} или $V_{A_{plethys}}$, это должно указываться в протоколе исследования, возможно, следует представить соотношение $V_{A_{sb}} : V_{AMB}$ (или $V_{A_{plethys}}$). При последующей интерпретации DL_{CO} следует отметить, что неравномерное распределение вдыхаемого газа в легочных объемах может быть причиной любого снижения измеренных показателей.

Альвеолярный объем в системах с RGA-анализаторами

Как упоминалось в предыдущем разделе, при использовании систем с RGA-анализаторами объем «мертвого» пространства измеряется, а не рассчитывается. Общее «мертвое» пространство V_D можно измерять по кривой вымывания индикаторного газа,

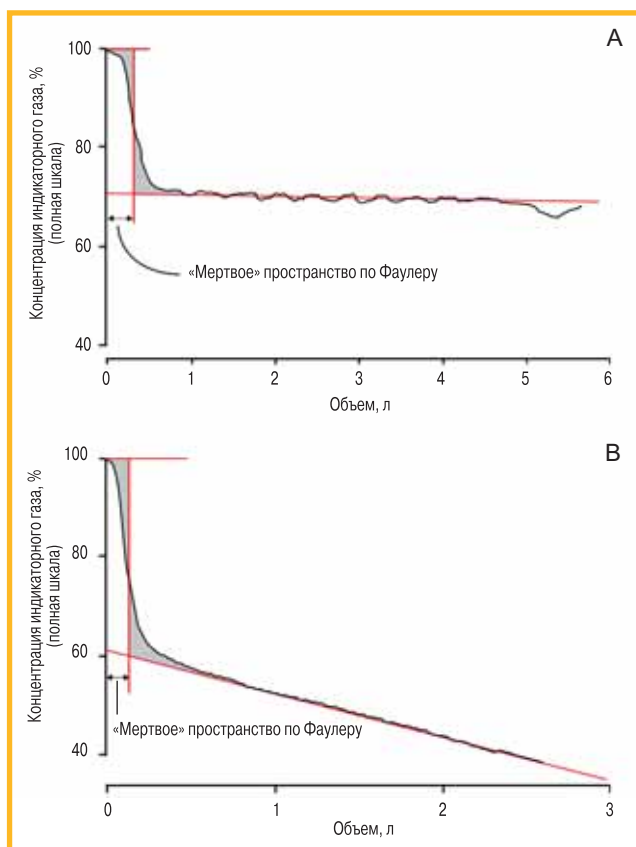


Рис. 6. Графическое представление расчета «мертвого» пространства по методу Фаулера: А – у здорового человека; В – у больного хронической обструктивной болезнью легких. Вымывание индикаторного газа при одиночном вдохе представлено на графике относительно выдыхаемого объема легких от общей емкости легких. Объем, при котором затененная область над кривой вымывания индикаторного газа эквивалентна затененной области под кривой, является «мертвым» пространством по Фаулера [78] в условиях ВТПС (температура тела, давление окружающей среды, насыщение водяным паром)

Figure 6. Graphical representation of the calculation of the Fowler dead-space volume in a normal, healthy subject (A) and a subject with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (B). The single-breath tracer gas washout is plotted against exhaled lung volume from total lung capacity. The volume at which the shaded area above the tracer gas washout curve equals the shaded area below the curve is the FOWLER dead-space [78] which is reported under body temperature, ambient pressure, saturated with water vapour (ВТПС) conditions

используя метод Фаулера (Fowler) [78] (рис. 6). Линия линейной регрессии, рассчитывающая наклон фазы III концентрации вымывания индикаторного газа в зависимости от объема, должна рассчитываться с использованием второй половины кривой изменения экспираторной концентрации от объема. «Мертвое» пространство по Фаулера определяется точкой, в которой площадь под кривой между наклоном III фазы и кривой вымывания индикаторного газа равна площади между пиковой концентрацией индикаторного газа и кривой вымывания индикаторного газа. V_{Danat} равно таковому по Фаулера минус V_{Dequip} , которое включает фильтр и / или мундштук и должно указываться производителем.

Появление систем с RGA-анализаторами позволяет анализировать весь выдыхаемый газ и повысить точность определения V_A . Принимая во внимание, что индикаторный газ теперь можно мониторировать в течение всего выдоха, исчезла необходимость

привязывать измерение V_A к образцу газа, необходимо для определения поглощения CO . Действительно, показано, что использование всех доступных данных о концентрации газа позволяет лучше оценить V_A [71, 96], чем ограничение измерений небольшим образцом выдыхаемого газа (как это требовалось в оборудовании, существовавшем в 1957 г., когда разрабатывался метод одиночного вдоха [2]).

При применении метода определения V_A используется закон баланса массы, при котором измеряется объем вдыхаемого и затем выдыхаемого индикаторного газа; последний вычитается из первого для определения объема индикаторного газа, оставшегося в легких к концу выдоха [71, 96]. Объем индикаторного газа, оставшийся в легких, затем делится на показатель конечной экспираторной концентрации индикаторного газа, получается абсолютное значение конечного экспираторного легочного объема (V_{ce}). Затем рассчитывается ОЕЛ, прибавляется к V_{ce} объем выдоха (V_E) и отнимается V_{Dequip} . Если V_E – это объем, выдыхаемый от уровня, достигнутого при задержке дыхания максимального объема (к концу маневра), то ОЕЛ при одиночном вдохе (ОЕЛ_{sb}) можно рассчитать по формулам: $\text{ОЕЛ}_{\text{sb}} = V_E + V_{\text{ce}} - V_{\text{Dequip}}$ и $V_A = \text{ОЕЛ}_{\text{sb}} - V_{\text{Danat}}$.

Индикаторный газ, оставшийся в легких после предыдущего маневра, можно измерить перед началом текущего маневра и включить в уравнение баланса массы.

Более подробно V_A рассчитывается при использовании уравнения баланса массы, согласно которому показатель объема индикаторного газа, оставшегося в легких в конце выдоха, равен таковому всего выдыхаемого индикаторного газа минус объем выдыхаемого индикаторного газа. Сумма объемов выдыхаемого и выдыхаемого индикаторного газа представляет собой интеграл произведения показателей потока и концентрации газа по времени, где значение потока – положительное при вдохе и отрицательное – при выдохе. В этом случае V_{ce} (включая V_{Dequip} и V_{Danat}) будет описываться уравнением (22), где t_0 – время начала вдоха газовой смеси, а t_f – время окончания выдоха, $\text{Tr}(t)$ – концентрация индикаторного газа в любой момент времени t (с коррекцией по условиям ВТПС), Tr_{ce} – средняя концентрация индикаторного газа к концу выдоха, $\text{flow}(t)$ – поток в любой момент времени t (в условиях ВТПС):

$$V_{\text{ce}} = \frac{1}{\text{Tr}_{\text{ce}}} \int_{t_0}^{t_f} \text{Tr}(t) \cdot \text{flow}(t) dt \quad (22)$$

В зависимости от соотношения сигнала к шуму средняя величина Tr для последних 250 мл может быть использована для Tr_{ce} . Более того, если поток (t) имеет положительное значение при вдохе сухого тестового газа, он корректируется по формуле: $310 / T \cdot P_B / (P_B - 47)$, где T – температура воздуха окружающей среды. Предполагается, что все измерения индикаторного газа проводятся при давлении водяного пара в образце, равном давлению водяного пара в комнатном воздухе.

Абсолютный объем легких в любой момент времени t ($V(t)$) во время маневра можно описать уравнениями (23) и (24). Интеграл потока (t) dt от времени t_0 до времени t_f представляет собой изменение общего объема за все время маневра и равен нулю, если объем вдоха V_I равен объему выдоха V_E . Интеграл потока (t) dt от времени t_0 до времени t представляет собой изменение объема в любой момент времени t . Следовательно, в конце маневра одиночного вдоха $V(t_f)$ будет равно $V_{ec} - V_{Dequip}$:

$$V(t) = V_{ec} + \int_{t_0}^t \text{flow}(t)dt - \int_{t_0}^{t_f} \text{flow}(t)dt - V_{Dequip} \quad (23)$$

$$V(t) = V_{ec} - \int_t^{t_f} \text{flow}(t)dt - V_{Dequip} \quad (24)$$

Если индикаторный газ не был полностью вымыт после предыдущего маневра DL_{CO} , то остаточная альвеолярная концентрация индикаторного газа (Tr), измеренная непосредственно перед вдыханием тестового газа, должна учитываться в уравнении баланса массы, и V_{ec} будет соответствующим образом описан в уравнении (25):

$$V_{ec} = \frac{1}{(Tr_{ec} - Tr)} \int_{t_0}^{t_f} (Tr(t) - Tr) \cdot \text{flow}(t)dt \quad (25)$$

Величина V_A в условиях ВТПС рассчитывается по уравнению (26). Ее можно перевести в условия STPD, используя уравнения (8) или (9):

$$V_A = V_E + V_{ec} - V_{D_{anat}} - V_{Dequip} \quad (26)$$

Этот метод сравнивался с бодиплетизмографией у здоровых лиц и лиц с заболеваниями легких при разной длительности задержки дыхания [71, 96]. Для здоровых разница показателей DL_{CO} , полученных при разных методах оценки V_A , невелика, однако у больных ХОБЛ и неконтролируемой бронхиальной астмой V_A , измеренный с помощью RGA-газоанализаторов, значительно выше, чем при классическом методе. В результате величина DL_{CO} у больных ХОБЛ выше на 8–15 %. Поскольку должные величины для DL_{CO} разрабатывались на популяции здоровых лиц, существующие сегодня должные величины по-прежнему применимы, если V_A измеряется с помощью RGA-анализаторов. У больных ХОБЛ использование V_A , измеренного RGA-анализатором, может приводить к увеличению величины DL_{CO} . Однако измерение V_A в классических системах может различаться в зависимости от объема и времени сбора образца [72], поэтому у таких больных при использовании V_A , измеренного RGA-анализатором, должна улучшиться воспроизводимость DL_{CO} .

Другим важным преимуществом расчета абсолютных легочных объемов в конце выдоха вместо максимального вдоха является уменьшение влияния ошибок, связанных с предположением о полном перемешивании газов в легких. Например, в случае, когда показатели ОЕЛ составляют 7 л, а ООЛ – 2 л, 10%-ная ошибка в измерении ОЕЛ (700 мл) приводит к 10%-ной ошибке в расчете DL_{CO} . Однако 10%-ная ошибка в измерении ООЛ составит 200 мл,

и после добавления ЖЕЛ к ООЛ ошибка в определении объема ОЕЛ составит всего 2,9 %, что приведет только к 2,9%-ной ошибке в оценке DL_{CO} .

При переходе от классических систем к системам с RGA-анализаторами некоторые лаборатории могут для сравнения рассчитывать DL_{CO} одновременно и по принципам ATS / ERS (2005), и на основании V_A , измеренного методом для RGA-анализаторов. У некоторых пожилых пациентов общей популяции с неоднородным распределением вентиляции в легких, связанным с естественным процессом старением, V_A , измеренный с помощью RGA-анализаторов, может изменять значение DL_{CO} . В этих случаях DL_{CO} может быть немного выше по сравнению с существующими должными величинами, рассчитанными классическим способом. Как и для других должных величин, которые должны пройти валидизацию в каждой лаборатории, DL_{CO} , рассчитанная по V_A , должна быть проверена в группе здоровых добровольцев. В настоящее время разрабатываются новые должные величины согласно данным Глобальной инициативы по легочной функции (*The Global Lung Function Initiative – GLI*) для всех возрастных групп при использовании базы данных 12 стран (www.lungfunction.org).

Состояние вдыхаемого газа

В большинстве случаев тестовый газ, вдыхаемый из мешка или баллона со сжатым газом с клапаном подачи, – это сухой газ и, следовательно, считается находящимся в условиях АТРС. Для применения уравнений (10) и (11) вдыхаемый объем надо перевести в условия ВТПС. Рекомендуется использовать V_I (ВТПС), производитель должен пояснить и указать документально состояние вдыхаемого газа для каждого аппарата. Поскольку газ может охлаждаться из-за декомпрессии в дыхательном клапане, производитель должен измерить температуру тестового газа в пневмотахометре в типовой системе в своей тестовой лаборатории и обеспечить должную компенсацию в случае охлаждения газа.

Коррекция расчета альвеолярного объема по углекислому газу, водяному пару и температуре

Выдыхаемый газ содержит углекислый газ и водяной пар, которые не присутствовали в смеси тестового газа. Отмечено, что в некоторых анализаторах можно удалить одну из этих примесей или обе, если они нарушают функционирование анализатора, повышая концентрации CO и индикаторного газа. При этих обстоятельствах требуется корректировка по повышенной F_{ATr} , которая используется при расчете V_A . Однако при расчете скорости поглощения CO корректировка по повышенным вдыхаемым альвеолярным фракциям CO и индикаторного газа ($F_{ACO,t}$ и $F_{ATr,t}$) в момент t не требуется, т. к. фактор концентрации появляется как в числителе, так и в знаменателе ($F_{ATr,t} / F_{ACO,t}$), и это влияние исчезает само собой. Выдыхаемый газ первоначально имеет температуру тела и некоторые системы позволяют ему охлаждаться, так что объем газа уменьша-

ется, тогда как другие системы обеспечивают поддержание температуры. Таким образом, коррекция по условиям ВТРС может потребоваться только при определенной конструкции системы. Все коррективы должны быть задокументированы производителем. Коэффициенты перевода, используемые при расчетах DL_{CO} , представлены в уравнениях (8), (9) и (12–19).

Выравнивание сигнала RGA-анализатора

Для адекватного анализа непрерывного образца газа сигналы концентрации газа из анализатора должны быть приведены в соответствие с сигналом потока из пневмотахометра (см. рис. 2, ч. 1-я, «Пульмонология» № 2 / 2019). Первым шагом к этому становится сдвиг сигнала концентрации вперед по времени, чтобы компенсировать время задержки или лаг-время (время, требуемое для прохождения газа из места забора образца в камеру анализатора). Лаг-время зависит от длины и диаметра трубок и скорости поступления газа в анализатор. Длина трубок должна быть сведена к минимуму во избежание перемешивания образца внутри трубки для забора образца, что может снизить время отклика за счет процесса дисперсии Тейлора. Степень перемешивания также зависит от конфигурации контура, в т. ч. всех клапанов и соединений, которые могут создавать турбулентность. Следует отметить, что лаг-время может изменяться в зависимости от вязкости газа и, если в качестве индикаторного газа применяется гелий, может потребоваться динамическая компенсация при выдохе.

Дополнительный сдвиг сигнала концентрации каждого газа относительно сигнала потока также необходим для коррекции по времени отклика анализатора. Этого можно достичь при использовании оптимального сдвига, равного натуральному логарифму удвоенной константы времени отклика анализатора [97]. Выравнивание сигнала возможно и с помощью других стратегий обработки сигнала, например метода кросс-корреляции (свертка сигнала).

Для более точного расчета DL_{CO} можно применить 3-й сдвиг, равный времени прохождения через «мертвое» пространство, что позволит перевести концентрацию газа, измеренную в ротовой полости, в концентрацию газа в альвеолярном пространстве. Во время вдоха газ, отобранный в месте забора образца, не достигнет альвеолярного пространства, где происходит газообмен, быстрее, чем время транзита газа через «мертвое» пространство. Аналогичным образом, газ, отобранный в месте забора образца во время выдоха, — это газ, который находился в альвеолярном пространстве раньше на интервал времени, требуемый для транзита газа через «мертвое» пространство. Если в системе используется эта коррекция, эффективное время задержки дыхания в альвеолярном пространстве следует уменьшить на 0,05–0,15 с, а DL_{CO} — увеличить на 0,5–1,5 %.

Может потребоваться интерполяция между точками данных для достижения оптимального сдвига

в концентрации газа, особенно если применялись более низкие скорости оцифровки данных. Для уменьшения ошибки, возникающей при интерполяции, рекомендуемая частота дискретизации составляет 1 000 Гц на 1 канал.

Трансфер-коэффициент легких по монооксиду углерода

Логарифмическое изменение концентрации CO (в фазу задержки дыхания при маневре одиночного вдоха, деленное на t_{BH} и P_B сухого газа, называется трансфер-коэффициентом легких по CO (K_{CO}). Это эквивалентно левой части уравнения (5) без V_A и, теоретически, DL_{CO} является произведением $V_A \cdot K_{CO}$. Конкретные расчеты для K_{CO} приведены в уравнениях (27) и (28). Однако для перевода в единицы СИ необходимо перевести 1 000 мл (STPD) в ммоль, как показано в уравнениях (29) и (30):

$$K_{CO} = \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot \frac{1}{t_{BH}/60 \cdot (P_B - P_{H_2O})} \cdot \frac{1000 \text{ мл}}{1 \text{ л}} \cdot \frac{273}{310} \cdot \frac{P_B - P_{H_2O}}{760} \quad (27)$$

$$K_{CO} = \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot \frac{1}{t_{BH}} \cdot 69,52 \quad (28)$$

$$K_{CO} = \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot \frac{1}{t_{BH}/60 \cdot (P_B - P_{H_2O})} \cdot \frac{1000 \text{ мл}}{1 \text{ л}} \cdot \frac{273}{310} \cdot \frac{P_B - P_{H_2O}}{101,3} \cdot \frac{1 \text{ ммоль}}{22,4 \text{ мл}} \quad (29)$$

$$K_{CO} = \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot \frac{1}{t_{BH}} \cdot 23,29 \quad (30)$$

Следует отметить, что расчет K_{CO} совершенно не зависит от потока газа, объема легких и барометрического давления, измеренных во время маневра. Единицы логарифмических изменений концентрации (в единицу времени и на единицу давления) выражаются в мин / мм рт. ст. (или мин / кПа), но K_{CO} выражается в мл (STPD) / мин / мм рт. ст. / л (ВТРС) или в ммоль / мин / кПа / л (ВТРС) исключительно из-за того, что базовое измерение логарифмических изменений концентрации газа во времени умножается на 1 000 мл (STPD) и затем делится на 1 л (ВТРС), что меняет величину K_{CO} при переводе из ВТРС в STPD в 1 000 раз [98].

Поскольку V_A не является составной частью K_{CO} , некоторые исследователи предпочитают использовать K_{CO} , т. к. это исключает погрешности в измерении V_A при оценке поглощения CO . Эти погрешности возникают из допущения, что F_{ATr} , измеренная в выдыхаемом образце газа, отражает состояние легких. Однако такое же допущение используется при расчете альвеолярной концентрации CO в начале задержки дыхания и измерение K_{CO} , таким образом, сталкивается с той же погрешностью [99].

Математически K_{CO} можно рассчитать как DL_{CO} / V_{AVTTPS} . Однако K_{CO} не следует заменять термином DL_{CO} / V_A , т. к. это может привести к заключению, что DL_{CO} можно корректировать или нормализовать по V_A . Фактически взаимосвязь между

объемом легких и поглощением CO сложна, и в исследованиях, по результатам которых изучалось влияние снижения V_1 (следовательно, V_A), показано, что эта взаимосвязь нелинейная и, безусловно, $< 1 : 1$ (т. е. снижение DL_{CO} намного меньше, чем снижение объема легких) [20, 21, 98, 100, 101]. Это, скорее всего, отражает тот факт, что спадение и расправление альвеол и изменение объема капилляров, связанное с изменением объема легких, не сопровождаются эквивалентными изменениями DL_{CO} . Таким образом, несмотря на то, что расчет K_{CO} может дополнить информацию о способности легких поглощать CO [98], этот показатель не должен использоваться просто как методика для нормализации DL_{CO} по объему.

Дополнительные расчеты

Отдельные уравнения для вдоха, задержки дыхания и выдоха

Когда *M. Krogh* [1] (1915) разработала методику расчета «диффузионной константы», она описала маневр, сопоставимый с аналитическим решением уравнения для переноса газа. Это было сделано при симуляции маневра с задержкой дыхания и сегодня маневр измерения DL_{CO} заключается в быстром вдохе, 10-секундной задержке дыхания и быстром выдохе. Отклонения от маневра с задержкой дыхания вызывают ошибки в измерение DL_{CO} , поскольку уравнение *M. Krogh* справедливо только для этого случая [68, 72].

Уравнение переноса газов также можно представить отдельно для вдоха и выдоха, каждое из которых при нулевом потоке будет эквивалентно уравнению для фазы задержки дыхания. Используя данные непрерывного мониторинга потока и концентраций CO и индикаторного газа во время маневра, можно использовать алгоритм расчета DL_{CO} математическим способом [53]. Этот метод учитывает длительность вдоха и выдоха и дает величину DL_{CO} , которая не зависит от скорости выполнения маневра, а также учитывает реальное поглощение CO. Все данные по выдыхаемым газам можно использовать для более репрезентативного измерения DL_{CO} в легких по сравнению с расчетом DL_{CO} по небольшому образцу альвеолярного газа.

При применении метода «трех уравнений» [53] у молодых здоровых добровольцев стандартизованный маневр дает такие же величины DL_{CO} , что и при стандартизованном маневре методом, предложенном ATS. Однако когда те же пациенты выполняли маневр с более медленными потоками и / или более короткой задержкой дыхания, что моделировало бронхиальную обструкцию, метод «трех уравнений» давал неизменные значения DL_{CO} , тогда как при стандартизованном методе ATS величина DL_{CO} значительно повышалась [68]. Эксперимент *M. Krogh* [1] разрабатывался для здоровых, но не для лиц с заболеваниями легких. Стандартизованный маневр создает стресс для пациентов с заболеваниями органов дыхания, которые не всегда могут выполнить маневр правильно; однако при использовании

RGA-анализаторов необходимость в сложных трудновыполнимых маневрах для измерения DL_{CO} отпадает.

Показатели неоднородности вентиляции и переноса газов

Отмечено, что на измерение DL_{CO} влияет неоднородность вентиляции [102, 103]. Данные концентрации газов в системах с RGA-анализаторами могут использоваться для расчета показателей неоднородности вентиляции, таких как угол наклона III фазы альвеолярного плато [90, 104]. Однако эти показатели следует нормализовать, чтобы учесть различия в легочных объемах и в соотношении ООЛ / ОЕЛ между пациентами [79]. Другие показатели эффективности перемешивания газов можно рассчитать по данным индикаторного газа [53].

Изменения, происходящие в легких при заболевании, могут также влиять на равномерность распределения переноса газов. Используя метод «трех уравнений», можно сравнить наблюдаемое снижение концентрации CO во время выдоха со снижением CO в легких, в которых диффузия происходит равномерно во всех отделах. Предложен показатель однородности DL_{CO} , который помогает отличить курильщиков с нормальными показателями ФВД и DL_{CO} от DL_{CO} контрольной группы некурящих [105].

Оценка измерений диффузионной способности легких по монооксиду углерода

Приемлемость, повторяемость и контроль качества

Критерии правильно выполненного маневра DL_{CO} описаны в табл. 3. График объем–время должен иметь гладкий быстрый рост объема, который сменяется ровным отрезком при задержке дыхания с последующим быстрым и гладким снижением на выдохе (рис. 3). График концентрации газа должен иметь очень быстрый подъем, когда подается тестовый газ, и оставаться стабильным до начала выдоха, после чего следует первоначальное быстрое снижение с гладким переходом в III фазу. Изменения этого шаблона означают наличие утечки. Объем V_1 тестового газа должен составлять $\geq 90\%$ от наибольшей ЖЕЛ, измеренной во время того же сеанса исследования ФВД. Пациент должен вдохнуть $\geq 85\%$ тестового газа в течение < 4 с. Во время задержки дыхания не должно быть признаков маневров Мюллера или Вальсальвы. Сбор образца альвеолярного газа не должен занимать > 4 с. Расчетное время задержки дыхания должно составлять 10 ± 2 с. В системах с RGA-анализаторами сбор виртуального образца должен начинаться после вымывания «мертвого» пространства. Маневр с $V_1 / V_C < 90\%$, но $\geq 85\%$ может считаться приемлемым, если V_A не отличается от наибольшего V_A в других правильно выполненных маневрах на ≥ 200 мл, или 5% (в зависимости от того, что больше).

Повторяемость описывает вариабельность повторных маневров в рамках одного исследования при отсутствии изменений в условиях выполнения теста [106, 107]. В крупном лабораторном исследова-

Приемлемость, повторяемость и контроль качества при измерении диффузионной способности легких по монооксиду углерода**Критерии правильно выполненного маневра (критерии приемлемости)**

$V_I \geq 90\%$ от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании либо $V_I \geq 85\%$ от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании, если V_A не отличается на ≥ 200 мл, или 5 % (в зависимости от того, что больше) от наибольшего V_A в других приемлемых маневрах.

85 % V_I тестового газа пациент вдохнул за < 4 с.

Стабильная задержка дыхания в течение 10 ± 2 с без признаков утечки или маневров Мюллера или Вальсальвы.

Сбор образца альвеолярного газа не должен занимать > 4 с от начала выдоха. В системах с RGA-анализаторами сбор виртуального образца должен начаться после того, как полностью завершится вымывание «мертвого» пространства.

Критерии повторяемости

Получены как минимум 2 приемлемых маневра, отличающиеся друг от друга не более чем на 2 мл / мин / мм рт. ст. (0,67 ммоль / мин / кПа)

Table 3

Acceptability, repeatability and quality control in DL_{CO} testing**Criteria for acceptability**

A V_I 90% of the largest V_C in the same test session; alternatively a V_I 85% of the largest V_C in the same test session and V_A within 200 mL or 5% (whichever is greater) of the largest V_A from other acceptable manoeuvres
85% of test gas V_I inhaled in < 4 s

A stable calculated breath-hold for 10 ± 2 s with no evidence of leaks or Valsalva/Müller manoeuvres during this time

Sample collection completed within 4 s of the start of exhalation. For RGA systems, virtual sample collection should be initiated after dead-space washout is complete

Criteria for repeatability

At least two acceptable DL_{CO} measurements within $2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ ($0.67 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$) of each other

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

Примечание: V_I – объем вдоха тестового газа; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; V_A – альвеолярный объем; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

* – только маневр степени A соответствует всем критериям приемлемости. Результатом исследования должен быть средний показатель DL_{CO} , полученный в ≥ 2 маневрах, соответствующих степени A и критериям повторяемости. Если получен только 1 маневр степени A, для результата выбирают именно эту величину. Если не получено ни одного маневра степени A, маневры степени B, C и D тоже могут иметь клиническое значение. Для результата выбирают среднее значение таких маневров, но эти несоответствия должны быть отмечены в протоколе, что измерение не полностью соответствует критериям качества. Маневры степени F неприемлемы; ** – V_I / ЖЕЛ $\geq 85\%$ и V_A не отличаются на ≥ 200 мл или на 5 % (в зависимости от того, что больше) от наибольшего V_A в других приемлемых маневрах.

Notes. V_I , inspired volume; V_C , vital capacity; V_A , alveolar volume; DL_{CO} , diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *, only grade A manoeuvres meet all acceptability criteria. The average DL_{CO} values from two or more grade A manoeuvres that meet the repeatability criterion should be reported. If only one grade A manoeuvre is attained, the DL_{CO} value from that manoeuvre should be reported. If no grade A manoeuvre is obtained, manoeuvres of grades B to D might still have clinical utility. The average of such manoeuvres should be reported but these deviations from the acceptability criteria must be noted to caution the interpreter of the test results. Manoeuvres of grade F are not useable. **, or V_I / V_C 85% and V_A within 200 mL or 5% (whichever is greater) of the largest V_A from another acceptable manoeuvre.

нии [108], проведенном в университете, коэффициент вариабельности для повторных измерений у здоровых добровольцев составил 3,1 % и лишь слегка повышался (с 4,0 до 4,4 %) у больных с нарушениями ФВД, выявленными при спирометрии. В исследованиях, выполненных до публикации стандартов (2005), показано, что вариабельность DL_{CO} (воспроизводимость) у здоровых добровольцев при повторных измерениях в течение 1 года достигала 9 % [109], а коэффициент вариации в отдельных регионах Великобритании менялся от 6,2 до 12 % [110].

К требованиям повторяемости относятся следующие: должно быть выполнено ≥ 2 правильно выполненных маневров, отличающихся друг от друга не более чем на 2 мл / мин / мм рт. ст. (0,67 ммоль / мин / кПа). При анализе 4 797 исследований показано, что 95,5 % случаев соответствовали этому критерию [67]. Поскольку вариабельность в течение одного исследования обусловлена в большей степени техническими причинами, чем физиологическими, за итоговый результат принимается среднее значение 2 приемлемых маневров, которые соответствуют критериями повторяемости (маневр

ры, выходящие за эти пределы, исключаются). Несмотря на рекомендацию выполнить ≥ 2 приемлемых маневров DL_{CO} , их число не ограничивается, т. к. всегда необходимо адекватно оценить среднюю DL_{CO} у конкретного пациента. Известно, что после проведения 5 маневров отмечается повышение CO_{Hb} примерно на 3,5 % от исходного уровня [66, 82], что приводит к снижению измеренной DL_{CO} примерно на 3–3,5 %, в связи с чем выполнять > 5 маневров DL_{CO} не рекомендуется.

В настоящее время отсутствует система оценки контроля качества, которая была бы валидизирована в соответствии с новыми стандартами, содержащимися в данном документе. До проведения такой валидации используется система контроля качества, приведенная в табл. 5. Для разработки и валидации системы контроля качества DL_{CO} требуются дальнейшие исследования.

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

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

Коррекция должных величин диффузионной способности легких по монооксиду углерода перед интерпретацией

Значение DL_{CO} зависит от множества физиологических факторов. Помимо возраста, пола, роста и, возможно, этнических факторов, DL_{CO} изменяется в зависимости от уровня Hb, показателей объема легких, CO_{Hb} , P_{IO_2} (парциального давления кислорода в воздухе, например, на высоте), физической нагрузки и положения тела. Эти факторы могут вызвать разнонаправленные изменения DL_{CO} [111], но все они должны учитываться при интерпретации поглощения CO. Рекомендуется, чтобы коррекция по этим факторам была внесена в должные величины, а не в измеренное значение DL_{CO} . $DL_{CO_{долж}}$ вычисляется из измерений у здоровых лиц с нормальным уровнем Hb и минимальным содержанием CO_{Hb} , находящихся в покое, в положении сидя, при дыха-

нии комнатным воздухом. Если какое-то из этих условий не выполняется, требуется соответствующая коррекция должного значения.

Коррекция по гемоглобину

Поскольку связь CO с Hb является важным фактором переноса CO, изменения DL_{CO} могут быть представлены как функция концентрации Hb [111–115]. Эмпирическое влияние изменений Hb на DL_{CO} близко к теоретическому, рассчитанному по уравнению (3), если принять, что θ пропорциональна Hb, $D_M / (\theta \cdot V_C)$ принять равным 0,7 [113], а стандартный уровень Hb – 14,6 г / дл (9 ммоль / л) для взрослых и подростков мужского пола и 13,4 г / дл (8,26 ммоль / л) – для взрослых женщин и детей моложе 15 лет. Используя эти взаимосвязи и выражая Hb (г / дл), $DL_{CO_{долж}}$ у подростков и взрослых мужчин можно скорректировать с помощью уравнения (31), тогда как у детей моложе 15 лет и у женщин – с помощью уравнения (32). По результатам более современных исследований у пациентов с широким диапазоном отклонений Hb от нормы [115] выявлена чуть более тесная и линейная взаимосвязь, однако скорректированные величины, как правило, соответствуют уравнениям (31) и (32):

$$DL_{CO} [\text{predicted for Hb}] = DL_{CO} [\text{predicted}] \cdot (1,7 \text{ Hb} / (10,22 + \text{Hb})) \quad (31)$$

$$DL_{CO} [\text{predicted for Hb}] = DL_{CO} [\text{predicted}] \cdot (1,7 \text{ Hb} / (9,38 + \text{Hb})) \quad (32)$$

При измерении уровня Hb в американской популяции [116] выявлено отклонение от этих стандартных величин, особенно у мужчин, детей и пожилых пациентов; также показаны различия между представителями европеоидной и негроидной рас. Более того, показано, что уровень Hb в популяции в целом меняется со временем. Если известен более подходящий стандартный уровень Hb (Hb_{ref}), то $DL_{CO_{долж}}$ можно скорректировать с помощью уравнения (33):

$$DL_{CO} [\text{predicted for Hb}] = DL_{CO} [\text{predicted}] \cdot (1,7 \text{ Hb} / (0,7 \text{ Hb}_{ref} + \text{Hb})) \quad (33)$$

Коррекция по альвеолярному напряжению кислорода

Отмечено, что P_{AO_2} влияет на измерение DL_{CO} и изменения P_{AO_2} (например, использование ингаляционного кислорода, что повышает значение P_{AO_2}) будут оказывать влияние на значение DL_{CO} . DL_{CO} будет меняться примерно на 0,35 % при изменении P_{AO_2} на 1 мм рт. ст., или примерно на 2,6 % при изменении P_{AO_2} на 1 кПа [117, 118]. Коррекция $DL_{CO_{долж}}$ у пациента, получающего ингаляционный кислород, может быть осуществлена с помощью измерения P_{AO_2} , где $P_{AO_2} = F_{iO_2} \cdot (P_B - 47)$, и с учетом, что нормальный уровень P_{AO_2} при дыхании комнатным воздухом на заданной высоте над уровнем моря составляет 100 мм рт. ст. (13,3 кПа). Это представлено в уравнениях (34) или (35) для единиц СИ:

$$DL_{CO} [\text{predicted for elevated } P_{AO_2}] \approx DL_{CO} [\text{predicted}] / (1,0 + 0,0035 (P_{AO_2} - 100)) \quad (34)$$

$$TL_{CO} [\text{predicted adjusted for } P_{AO_2}] \approx TL_{CO} [\text{predicted}] / (1,0 + 0,026 (P_{AO_2} - 13,3)) \quad (35)$$

В некоторых приборах для проведения функциональных исследований есть опция измерения углекислого газа. В таких приборах концентрация углекислого газа в конце выдоха может быть использована для расчета парциального давления кислорода в альвеолах с помощью упрощенного уравнения для альвеолярного газа. У больных с повышенным уровнем углекислого газа (P_{ACO_2}) и, следовательно, с более низким P_{AO_2} , требуется коррекция $DL_{CO\text{долж.}}$, иначе измеренное значение DL_{CO} будет завышено. Например, при барометрическом давлении 760 мм рт. ст. (101,3 кПа) у больного с $P_{ACO_2} = 50$ мм рт. ст. (6,67 кПа) $P_{AO_2} = 86$ мм рт. ст. (11,5 кПа), при этом $DL_{CO\text{долж.}}$ будет на 4,8 % выше, чем в случае, если P_{ACO_2} было бы 40 мм рт. ст. (5,33 кПа). Однако этот подход сопряжен с многочисленными допущениями и нужны дополнительные исследования для валидации такой коррекции.

Коррекция по концентрации карбоксигемоглобина и обратному давлению монооксида углерода

Отмечено, что СОНб может влиять на поглощение СО двумя путями [119–121]. Во-первых, занимая участку связывания Нб, СО вызывает «эффект анемии». Во-вторых, парциальное давление СО в крови уменьшает движущее давление для транспорта СО из альвеолярного газа в капиллярную кровь. Воздействие атмосферного СО и эндогенная продукция СО как побочного продукта катаболизма Нб, как правило, создают СОНб в концентрации 1–2 % [119]. Однако курение сигарет и контакт с другими источниками СО в окружающей среде могут значительно менять обратное давление СО и СОНб, что иногда должно учитываться при измерении поглощения СО [119].

Вдыхание СО при измерении DL_{CO} методом однократного вдоха вызывает повышение СОНб на 0,6–0,7 % в каждом маневре [66, 82]. Коррекция $DL_{CO\text{долж.}}$ должна составлять примерно –0,938 % на 1,0 % повышения СОНб [122]. В системах с RGA-анализаторами обратное давление СО можно измерить в выдыхаемом воздухе перед вдыханием тестового газа в маневре DL_{CO} [62] и провести коррекцию расчетов. В классических системах обратное давление СО можно рассчитать с помощью нескольких методик [121, 123–125]. Например, обратное давление СО можно рассчитать по СОНб, используя уравнение (36), где СОНб и O_2Hb – это доли СОНб и Нб, связанного с кислородом, соответственно:

$$F_{ACO} = (COHb / O_2Hb) \cdot (F_{AO_2}) / 210 \quad (36)$$

DL_{CO} можно пересчитать после вычитания расчетного обратного давления СО из исходного и финального парциального давления СО в альвео-

лах (единицы измерения должны быть одинаковыми). К сожалению, этот метод не позволяет корректировать DL_{CO} по «эффекту анемии» СОНб, хотя в нескольких исследованиях оценивалось как эмпирическое, так и теоретическое влияние СОНб на DL_{CO} , при этом DL_{CO} корректировалась по обратному давлению и «эффекту анемии» СОНб. В целом при повышении СОНб на 1 % показатель DL_{CO} снижался примерно на 0,8–1,0 % с учетом обоих факторов [16, 17]. Используя этот подход, уравнение (37) эмпирически занижает величину $DL_{CO\text{долж.}}$ на 1 % для каждого процента СОНб > 2 %:

$$DL_{CO} [\text{predicted for COHb}] = DL_{CO} [\text{predicted}] \cdot (102\% - COHb\%) \quad (37)$$

В недавнем исследовании с использованием систем с RGA-анализаторами для измерения альвеолярной концентрации СО в сочетании с измерением венозной концентрации СОНб показано, что влияния обратного давления СО и «эффекта анемии» почти одинаковы, и комбинированный эффект заключается в снижении DL_{CO} на 2 % при повышении СОНб на каждый 1 % [62]. Эти результаты были подтверждены для классических систем с дискретными образцами [66]. В этих исследованиях измерялось обратное давление СО и использовалось в расчете DL_{CO} , уравнение (38) применялось для дальнейшей коррекции по «эффекту анемии», где F_{ACOB} – альвеолярная фракция СО (ppm), измеренная в конце выдоха до уровня остаточного объема непосредственно перед вдыханием тестового газа:

$$DL_{CO} [\text{corrected}] = DL_{CO} \cdot (1 + F_{ACOB} / 560) \quad (38)$$

Эндогенный СОНб (1–2 %) присутствует у здоровых добровольцев, при обследовании которых получены уравнения для расчета должных величин, поэтому коррекция по СОНб рекомендуется только для интерпретации результатов измерения, если известно или предполагается, что уровень СОНб превышает 2 %. Метгемоглобин (MetHb) не связывает СО, но уменьшает количество доступного Нб, что приводит к аналогичному «эффекту анемии». Поскольку при этом во время маневра DL_{CO} гораздо меньшее количество Нб будет связываться с СО, измеренный DL_{CO} уменьшается. Предложена коррекция по MetHb¹, которая приведена в уравнении (39):

$$Hb [\text{adjusted}] = Hb \cdot (100 - MetHb / 100) \quad (39)$$

Коррекция диффузионной способности легких по монооксиду углерода по барометрическому давлению

Для таких факторов, как Нб, которые относятся к индивидуальным особенностям пациента, рекомендуется коррекция $DL_{CO\text{долж.}}$. Однако барометрическое давление (P_B) – фактор окружающей среды, не зависящий от пациента и, следовательно, требуется коррекция уже измеренной DL_{CO} для симуляции

¹ Eckert B., Dimeski G., Isbel N., Armstrong J. Methaemoglobinaemia: effect on CO diffusion (DL_{CO}). In: Australian and New Zealand Society of Respiratory Science Annual Conference; 2006.

стандартных условий. Изменения DL_{CO} , обусловленные типичным диапазоном высокого и низкого давления на заданной высоте над уровнем моря, составляют примерно $\pm 1,5\%$. P_B снижается с высотой (как и P_{IO_2}), а DL_{CO} повышается на $0,53\%$ на каждые 100 м увеличения высоты над уровнем моря. Более того, возможность использования одних и тех же должных величин в разных географических зонах улучшится, если и измеренная величина DL_{CO} , и $DL_{CO\text{долж}}$ будут скорректированы по стандартному давлению (760 мм рт. ст., или 101,3 кПа). Коррекция по P_B [4, 117] предполагает, что $P_{IO_2} = 150$ мм рт. ст. (20 кПа) при стандартном давлении, ее можно рассчитать, используя уравнения (40) (P_B , мм рт. ст.) и (41) (P_B , кПа):

$$DL_{CO} [P_B \text{ adjusted}] \approx DL_{CO} (0,505 + 0,00065 P_B) \quad (40)$$

$$DL_{CO} [P_B \text{ adjusted}] \approx DL_{CO} (0,505 + 0,00488 P_B) \quad (41)$$

Для $DL_{CO\text{долж}}$, в которых отсутствуют данные о P_B , высоте над уровнем моря, на которой были получены эти $DL_{CO\text{долж}}$, рассчитать P_B можно с помощью уравнений (42) и (43), где a – высота над уровнем моря в метрах. Следует отметить, что взаимосвязь между DL_{CO} и P_B для систем с RGA-анализаторами не подтверждена. Требуется дополнительные исследования для валидации уравнений (40) и (41):

$$P_B [\text{мм рт. ст.}] = 760 \cdot (1 - 2,25577 \cdot 10^{-5} \cdot a)^{5,25588} \quad (42)$$

$$P_B [\text{кПа}] = 101,325 (1 - 2,25577 \cdot 10^{-5} \cdot a)^{5,25588} \quad (43)$$

Результаты измерения

Данный документ предназначен для установления технических стандартов, согласно которым приборы для измерения DL_{CO} должны представлять показатели измерения, которые перечислены в табл. 4. Это не значит, что пользователи обязательно должны включать все эти показатели в протокол исследования, принятый в данной лаборатории. Также целью данного документа не является интерпретация DL_{CO} . В настоящее время ведется работа по составлению стандартизированной формы представления результатов исследования ФВД для лабораторий, но пока таких стандартов не существует. Системы DL_{CO} должны представлять результат измерения некорректированной DL_{CO} , DL_{CO} , скорректированную по P_B , нижнюю границу нормы (НГН) DL_{CO} и Z-критерий, должное значение и $\%_{\text{долж}}$, K_{CO} , НГН K_{CO} и Z-критерий, $K_{CO\text{долж}}$ и $\%_{\text{долж}}$. Любые коррекции (например, по H_b , COH_b , P_{IO_2} или объему легких) также должны быть представлены вместе с данными, по которым проводилась коррекция. Среднее значение V_A должно указываться вместе с его должным значением ($OEL_{\text{долж}} - V_{\text{долж}}$) и $\%_{\text{долж}}$. При возможности должны указываться отдельно измеренная OEL и отношение V_A / OEL , хотя это остается на усмотрение специалиста. Также следует указать среднее значение V_I . Если ЖЕЛ измерялась отдельно, она

также должна быть указана для контроля точности измерения V_I . Кроме того, следует включить в протокол исследования комментарии относительно качества выполненных измерений. Полный перечень показателей и измерений, который должен быть в системах DL_{CO} , представлен в табл. 4. Хотя при интерпретации результатов исследования ФВД предпочтительно использовать Z-критерий, но, учитывая продолжающееся во многих лабораториях использование такого показателя, как $\%_{\text{долж}}$, рекомендуется сохранить возможность представлять в протоколе как Z-критерий, так и $\%_{\text{долж}}$.

Представление результатов

Несмотря на предложение стандартизованных форм протоколов, у производителей оборудования остается много вариантов представления результатов. Это связано прежде всего с желанием многих лабораторий функциональной диагностики иметь протоколы, соответствующие привычному для них формату. Общим требованием к формату всех электронных медицинских документов является их представление в формате PDF, однако также предлагаются универсальные форматы CSV или XML. Согласно этому формату, итоговый документ должен содержать, помимо результатов исследования, демографические данные пациента и параметры окружающей среды в таком виде, который позволил бы пользователю импортировать эти данные и, наоборот, экспортировать свои собственные данные в эту электронную форму. Файл с результатами должен содержать все сведения, необходимые для расчета показателей, приведенных в табл. 4. Для систем с RGA-анализаторами должны быть представлены массивы данных для потока, концентрации CO и индикаторного газа, которые должны быть скорректированы по автоматическому обнулению и калибровочным факторам с оптимальным сдвигом соответственно данной концентрации. Параметры потока должны соответствовать условиям VTPS и данные должны включать «мертвое» пространство прибора, объем вымывания, объем альвеолярного образца, барометрическое давление и концентрации CO и индикаторного газа в конце выдоха перед вдыханием тестового газа. Производитель должен описать подробности формата представления результатов, чтобы пользователь мог импортировать эти данные. Полное описание файла для представления результатов дано в дополнительных материалах онлайн.

Должные величины

В настоящее время идет работа GLI над созданием современных величин $DL_{CO\text{долж}}$ аналогично должным величинам для спирометрии [126]. Внедрение этих должных величин в клиническую практику – более сложный процесс, чем простое замещение коэффициентов в уравнениях, и необходимо иметь возможность поменять в системах DL_{CO} метод

² Pressure altitude calculator. National Oceanic and Atmospheric Administration.

Таблица 4
Требования к представлению результатов измерения
диффузионной способности легких
по монооксиду углерода
Table 4
DL_{CO} reporting requirements

Показатель*	Требования
DL _{CO} (некорректированная)	Обязательно
DL _{CO} (корректированная по P _B)	То же
DL _{CO} (НГН и / или Z-критерий)	– " –
DL _{CO,доп.}	– " –
DL _{CO,доп.} корреktированное	Необязательно (если вносились какие-либо коррекции, требуется пояснить их)
DL _{CO, %доп.}	Обязательно
V _A (BTPS)	То же
V _A (НГН и / или Z-критерий)	– " –
V _{A, %доп.}	Необязательно
K _{CO}	Обязательно
K _{CO} (НГН и / или Z-критерий)	То же
K _{CO,доп.}	– " –
K _{CO, %доп.}	– " –
P _B	– " –
t _{БН}	– " –
V _I (BTPS)	– " –
Анатомическое «мертвое» пространство (по Фаулеру)	Обязательно для RGA-систем
ОЕЛ _{сб}	То же
Источник должных значений	Обязательно
Степень качества теста	Рекомендуется (включая % вариабельности в приемлемых маневрах DL _{CO})
Комментарии оператора	Обязательно (число маневров, число приемлемых маневров)
Графики	Обязательно (маневр полностью и график концентрации выдыхаемого газа относительно объема с указанием периода сбора образца в RGA-системах)
Hb	Необязательно (требуется, если показатель использовался для коррекции DL _{CO})
СОHb	То же
Альтернативные расчеты (например, расчет DL _{CO} по методу «трех уравнений», нормализованный угол наклона фазы III)	Необязательно

Примечание: BTPS – температура тела, давление окружающей среды, насыщение водяным паром; НГН – нижняя граница нормы; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A – альвеолярный объем, K_{CO} – трансфер-коэффициент легких по монооксиду углерода; P_B – барометрическое давление; t_{БН} – время задержки дыхания; V_I (BTPS) – объем вдоха в условиях BTPS; V_A (BTPS) – альвеолярный объем в условиях BTPS; ОЕЛ_{сб} – общая емкость легких, измеренная при оценке DL_{CO} методом одиночного вдоха; Hb – гемоглобин; СОHb – карбоксигемоглобин; RGA – быстродействующие газоанализаторы; * – для DL_{CO}, V_A, K_{CO}, t_{БН}, V_I, V_{0,25л} и ОЕЛ_{сб} представляют средние величины приемлемых и повторяемых маневров.

Notes. BTPS, body temperature, ambient pressure, saturated with water vapour; LLN, lower limit of normal; DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; V_A, alveolar volume; K_{CO}, transfer coefficient of the lung for carbon monoxide; P_B, barometric pressure; t_{БН}, breath-hold time; V_I (BTPS), inspired volume under BTPS conditions; V_A (BTPS), alveolar volume under BTPS conditions; TLC_{сб}, single-breath total lung capacity; Hb: haemoglobin; СОHb: carboxyhaemoglobin; RGA: rapidly responding gas analyser. *, for DL_{CO}, V_A, K_{CO}, t_{БН}, V_I, V_{0,25л} and TLC_{сб} the average values from the acceptable and repeatable manoeuvres are reported.

вычисления должных. Перечень DL_{CO,доп.}, соответствующих стандартам измерения DL_{CO} (2005), приведен в табл. 5.

Таблица 5
Должные величины диффузионной способности легких
по монооксиду углерода по данным исследований,
соответствующих стандартам Американского
торакального и Европейского респираторного
обществ (2005)

Table 5
Reference values for DL_{CO} from studies that complied with
the 2005 American Thoracic Society / European
Respiratory Society DL_{CO} standards (2005)

Автор*	Страна	Возраст, годы	Мужчины	Женщины
[127] (2008)	Австралия	45–71	498	474
[128]** (2011)	Нидерланды	7–18	278	265
[129]** (2012)	Испания	65–85	169	262
[130] (2012)	США и Австралия	5–19	225	254
[131] (2014)	Дания	5–17	–	–
n = 297				
[132] (2015)	Греция	18–91	234	233
[133] (2016)	Бельгия	20–80	128	124

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

* – включались только исследования с участием ≥ 100 мужчин и 100 женщин.

Все должные величины получены для представителей европеоидной расы.

** – тестовый газ содержал 19 % кислорода (во всех остальных исследованиях тестовый газ содержал 21% кислорода).

Notes. DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *, only studies with at least 100 males and 100 females are included. All of these reference values were derived using caucasian subjects. **, test gas contained 19% oxygen (all other studies used test gas with 21% oxygen).

Резюме

Целью внедрения новых стандартов является не замена старого оборудования с камерами или мешками для сбора образца альвеолярного газа. В стандартах ATS / ERS (2005) описан именно такой тип приборов. Уже сегодня понятно, что некоторые системы измерения DL_{CO}, соответствующие стандартам ATS / ERS (2005), могут по-прежнему использоваться в практике, но при этом новое оборудование должно соответствовать новым стандартам или даже превосходить их. В некоторых используемых сегодня системах для того чтобы они соответствовали новым стандартам, достаточно обновить программное обеспечение.

Отмечено, что изменения в стандартах DL_{CO} не влияют на использование должных величин. В целом у нормальных здоровых лиц ФВД измеряется более точно, чем у пациентов с заболеваниями органов дыхания, поэтому те изменения, которые призваны улучшить измерение DL_{CO}, будут менее значимы для здоровых лиц, для которых можно и дальше использовать должные величины, разработанные для более старых систем. Уже сегодня известна систематическая разница между DL_{CO,доп.}, связанной с оборудованием и методикой расчета, которая влияет на их практическое применение. Некоторые должные величины, применяемые в настоящее время, были разработаны до публикации стандартов ATS / ERS (2005) [4]. Таким образом, назрела насущная необходимость в надежных величинах DL_{CO,доп.}, пригодных для всех групп пациентов.

Технологический прогресс опережает разработку новых рекомендаций и стандартов, поэтому обнов-

ление стандартов DL_{CO} требуется для оптимального использования существующих и доступных в клинической практике технологий. Рекомендации и стандарты должны не сдерживать прогресс в улучшении исследований ФВД, а служить для непрерывного улучшения качества измерения DL_{CO} .

Рекомендации для дальнейших исследований

При подготовке данных технических стандартов были определены следующие направления для дальнейших исследований с целью восполнения пробелов в знаниях и последующей разработки более детальных рекомендаций:

1. Исследовать DL_{CO} у здоровых добровольцев в других этнических группах, помимо европеоидной расы, с широким возрастным диапазоном для валидации применения должных величин, рассчитанных для европеоидной расы, либо для разработки специальных должных величин для каждой этнической группы.
2. Разработать стандартизованную форму представления результатов исследования ФВД, которая использовалась бы по умолчанию во всех лабораториях функциональной диагностики и в электронных системах медицинской документации.
3. Установить влияние барометрического давления на DL_{CO} у здоровых лиц и больных ХОБЛ на разной высоте над уровнем моря (до 2 500 м) для подтверждения или замены уравнений (40) и (41).
4. Установить влияние ожирения на $V_{D_{anat}}$, OEL_{sb} и DL_{CO} .
5. Установить, какой способ измерения Hb более подходит для анализа DL_{CO} — в капиллярной (при уколе фаланги пальца) или венозной крови (при пункции вены) — и выполнить исследования для подтверждения или пересмотра взаимосвязи между Hb и DL_{CO} в уравнениях (31) и (32).
6. Определить нормальный уровень Hb в разных этнических группах и разных географических зонах.
7. Протестировать предлагаемую шкалу качества измерения DL_{CO} в крупных клинических базах данных как для классических систем измерения DL_{CO} , так и для систем с RGA-анализаторами.
8. Определить влияние гиперкапнии на измерение DL_{CO} .
9. Установить чувствительность и пределы линейности газоанализатора с помощью разведения тестового газа в калибровочном шприце.
10. Определить повторяемость V_A и OEL_{sb} , рассчитанных с помощью уравнения (26), в котором используются все данные концентрации индикаторного газа в течение всего маневра.

Помимо этих направлений, также существует потребность в интерпретации результатов измерения ФВД в целом и DL_{CO} в частности.

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

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

Список сокращений

- ЖЕЛ — жизненная емкость легких
НГН — нижняя граница нормы
ОЕЛ — общая емкость легких
ОЕЛ_{sb} — общая емкость легких, измеренная при оценке DL_{CO} методом одиночного вдоха
ООЛ — остаточный объем легких
ФВД — функция внешнего дыхания
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
АТР — температура, давление и влажность окружающей среды
АТРД — условия отсутствия влажности
ATS (*American Thoracic Society*) — Американское торакальное общество
ВТПС — температура тела, давление окружающей среды, насыщение водяным паром
СО — монооксид углерода
СОHb — карбоксигемоглобин
 $D_M, \theta \cdot V_C$ — компоненты DL_{CO}
 DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода
ERS (*European Respiratory Society*) — Европейское респираторное общество
 F_{ACO} — альвеолярная фракция монооксида углерода в сухом газе
 F_{ACO_2} — фракция углекислого газа в альвеолярном образце
 $F_{ACO,0}$ — фракционные концентрации монооксида углерода в альвеолярном объеме в момент времени 0
 $F_{ACO,t}$ — фракционные концентрации монооксида углерода в альвеолярном объеме в момент времени t
 F_{ICO} — фракция монооксида углерода во вдыхаемом тестовом газе
flow (t) — поток в любой момент времени t
GLI (*The Global Lung Function Initiative*) — Глобальная инициатива по легочной функции
Hb — гемоглобин
 K_{CO} — трансфер-коэффициент легких по монооксиду углерода
 P_{AO_2} — альвеолярное напряжение кислорода
 P_{ACOC} — альвеолярное напряжение диоксида углерода
 P_B — барометрическое давление
 P_{H_2O} — давление водяного пара
RGA (*rapidly responding gas analysers*) — быстродействующие анализаторы
STPD — условия стандартной температуры, давления и отсутствия влажности
 t_0 — время начала вдоха газовой смеси
 $t_{вн}$ — время задержки дыхания
 t_f — время окончания выдоха
 t_i — время вдоха
 TL_{CO} — трансфер-фактор

V_{ce} — средняя концентрация индикаторного газа к концу выдоха
 $T(t)$ — концентрация индикаторного газа в любой момент времени t (с коррекцией по условиям ВТПС)
 V_A — альвеолярный объем
 $V_{AВТПС}$ — альвеолярный объем в условиях ВТПС
 V_{Amb} — величина V_A , рассчитанная отдельно от других показателей методом множественного дыхания
 $V_{Aplethys}$ — величина V_A , рассчитанная отдельно от других показателей методом бодиплетизмографии
 V_{Asb} — классическое определение альвеолярного объема
 V_D — объем «мертвого» пространства
 $V_{D_{anat}}$ — анатомическое «мертвое» пространство
 $V_{D_{equip}}$ — «мертвое» пространство оборудования
 V_E — объем, выдыхаемый от уровня, достигнутого при задержке дыхания максимального объема
 V_{ce} — конечный экспираторный легочный объем
 V_I — объем вдоха
 V_{IATPD} — объем вдоха в условиях АТРС
 $V_{IВТПС}$ — объем вдоха в условиях ВТПС
 V_{ISRV} — остаточный объем мешка для сбора образца и его соединений
 $V(t)$ — абсолютный объем легких в любой момент времени t

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 O₂ 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_A). *Eur. Respir. J.* 2001; 17286 (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.

27. 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_{CO} 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_A) 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 2nd Edition. Salt Lake City: Intermountain Thoracic Society; 1984.
50. Cotes J., ed Lung function: Assessment and Application in Medicine. The 5th 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&keytype2=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.

62. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1504–1510. DOI: 10.1164/rccm.2108071.
63. Sansores R.H., Pare P.D., Abboud R.T. Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (4): 951–958. DOI: 10.1164/ajrccm/146.4.951.
64. Knudson R.J., Kaltborn W.T., Burrows B. The effects of cigarette smoking and smoking cessation on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in asymptomatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (3): 645–651. DOI: 10.1164/ajrccm/140.3.645.
65. Sansores R.H., Pare P., Abboud R.T. Effect of smoking cessation on pulmonary carbon monoxide diffusing capacity and capillary blood volume. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (4): 959–964. DOI: 10.1164/ajrccm/146.4.959.
66. Zavorsky G.S. The rise in carboxyhemoglobin from repeated pulmonary diffusing capacity tests. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013; 186 (1): 103–108. DOI: 10.1016/j.resp.2013.01.001.
67. Wise R.A., Teeter J.G., Jensen R.L. et al. Standardization of the single-breath diffusing capacity in a multicenter clinical trial. *Chest.* 2007; 132 (4): 1191–1197. DOI: 10.1378/chest.07-0455.
68. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Improved accuracy and precision of single-breath CO diffusing capacity measurements. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (1): 1306–1313. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.5.1306.
69. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Overestimation of the single-breath carbon monoxide diffusing capacity in patients with air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129 (3): 403–408.
70. Cotton D.J., Soparkar G.R., Graham B.L. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med. Clin. North Am.* 1996; 80 (3): 549–564.
71. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Effect of breath-hold time on DL_{CO} (SB) in patients with airway obstruction. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58 (4): 1319–1325. DOI: 10.1152/jappl.1985.58.4.1319.
72. Jones R.S., Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.* 1961; 46: 131–143.
73. Chinn D.J., Harkawat R., Cotes J.E. Standardization of single-breath transfer factor (TLCO); derivation of breath-holding time. *Eur. Respir. J.* 1992; 5 (4): 492–498. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/5/4/492?ijkey=cd3a5ea09782d695a9b84a6cb9f56925911e3f46&keytype2=tf_ipsecsha.
74. Ferris B.G. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118 (6, Pt 2): 1–120.
75. Huang Y.C., MacIntyre N.R. Real-time gas analysis improves the measurement of single-breath diffusing capacity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (4): 946–950. DOI: 10.1164/ajrccm/146.4.946.
76. Comroe J.H. Physiology of respiration: an introductory text. The 2nd Edition. Chicago: Year Book Medical Publisher; 1974.
77. Welle I., Eide G.E., Bakke P., Gulsvik A. Applicability of the single-breath carbon monoxide diffusing capacity in a Norwegian Community Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1745–1750. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9712123.
78. Fowler W.S. Lung function studies. II. The respiratory dead space. *Am. J. Physiol.* 1948; 154 (3): 405–416.
79. Stuart-Andrews C.R., Kelly V.J., Sands S.A. et al. Automated detection of the phase III slope during inert gas washout testing. *J. Appl. Physiol.* 2012; 112 (6): 1073–1081. DOI: 10.1152/jappphysiol.00372.2011.
80. Salvador-Ong R., Dijkers E., van Steenwijk R. et al. Single-breath diffusion: comparison between helium and methane as tracer gases in COPD and healthy controls. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P1271.
81. Cinkotai F.F., Thomson M.L. Diurnal variation in pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *J. Appl. Physiol.* 1966; 21 (2): 539–542.
82. Frey T.M., Crapo R.O., Jensen R.L., Elliott C.G. Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136 (6): 1381–1384. DOI: 10.1164/ajrccm/136.6.1381.
83. Sansores R.H., Abboud R.T., Kennell C., Haynes N. The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (1): 381–384. DOI: 10.1164/ajrccm.152.1.7599851.
84. Peavy H.H., Summer W.R., Gurtner G. The effects of acute ethanol ingestion on pulmonary diffusing capacity. *Chest.* 1980; 77 (4): 488–492.
85. Simeone F., Wiese J., Glindmeyer H., Lasky J. The effects of ethanol ingestion on the accuracy of pulmonary diffusing capacity measurement. *Chest.* 2005; 128 (6): 3875–3880. DOI: 10.1378/chest.128.6.3875.
86. Iversen E.T., Sørensen T., Heckscher T, Jensen J.I. Effect of terbutaline on exercise capacity and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 1999; 177 (4): 263–271. DOI: 10.1007/PL00007646.
87. Yang J., Stanton J., Wang L. et al. Effect of salbutamol on the measurement of single-breath diffusing capacity. *Respirology.* 2013; 18 (8): 1223–1229. DOI: 10.1111/resp.12125.
88. Baldi S., Fracchia C., Bruschi C. et al. Effect of bronchodilatation on single breath pulmonary uptake of carbon monoxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1 (4): 477–483.
89. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
90. Robinson P.D., Litzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
91. Paoletti P., Viegi G., Pistelli G. et al. Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (4): 806–813.
92. Knudson R.J., Kaltborn W.T., Knudson D.E., Burrows B. The single-breath carbon monoxide diffusing capacity. Reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (4): 805–811.
93. Miller A., Thornton J.C., Warshaw R. et al. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (3): 270–277.

94. Crapo R.O., Morris A.H. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123 (2): 185–189.
95. Morris A.H., Crapo R.O. Standardization of computation of single-breath transfer factor. *Bull. Eur. Physiopath. Respir.* 1985; 21 (2): 183–189.
96. Horstman M.J., Mertens F.W., Schotborg D. et al. Comparison of total-breath and single-breath diffusing capacity in healthy volunteers and COPD patients. *Chest.* 2007; 131 (1): 237–244. DOI: 10.1378/chest.06-1115.
97. Graham B.L., Buchanan P.R., Withy S.J., Harris E.A. Data acquisition from a multiplex, quadruple mass spectrometer. *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 1985; 6 (1): 17–25.
98. Hughes J.M., Pride N.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}) in relation to its KCO and VA components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 132–139. DOI: 10.1164/rccm.201112-2160CI.
99. Cotton D.J., Graham B.L. The usefulness of KCO is questionable. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (6): 660. DOI: 10.1164/ajrccm.187.6.660.
100. Chinn D.J., Cotes J.E., Flowers R. et al. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace KCO (TL/VA). *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (6): 1269–1277. DOI: 10.1183/09031936.96.09061269.
101. Stam H., Splinter T.A., Versprille A. Evaluation of diffusing capacity in patients with a restrictive lung disease. *Chest.* 2000; 117 (3): 752–757. DOI: 10.1378/chest.117.3.752.
102. Verbanck S., Schuermans D., Van Malderen S. et al. The effect of conductive ventilation heterogeneity on diffusing capacity measurement. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104 (4): 1094–1100. DOI: 10.1152/jappphysiol.00917.2007.
103. Thompson B.R., Prisk G.K., Peyton C. et al. Inhomogeneity of ventilation leads to unpredictable errors in measured DL_{CO}. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 146 (2-3): 205–214. DOI: 10.1016/j.resp.2004.12.001.
104. Buist A.S., Ross B.B. Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108 (5): 1078–1087.
105. Cotton D.J., Mink J.T., Graham B.L. Nonuniformity of diffusing capacity from small alveolar gas samples is increased in smokers. *Can. Respir. J.* 1998; 5 (2): 101–108. DOI: 10.1155/1998/324920.
106. Wanger J., Irvin C. Comparability of pulmonary function results from 13 laboratories in a metropolitan area. *Respir. Care.* 1991; 36 (12): 1375–1382.
107. Gaensler E.A., Smith A.A. Attachment for automated single breath diffusing capacity measurement. *Chest.* 1973; 63 (2): 136–145. DOI: 10.1378/chest.63.2.136.
108. Punjabi N.M., Shade D., Patel A.M., Wise R.A. Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. *Chest.* 2003; 123 (4): 1082–1089. DOI: 10.1378/chest.123.4.1082.
109. Hathaway E.H., Tashkin D.P., Simmons M.S. Intra-individual variability in serial measurements of DL_{CO} and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (6): 1818–1822. DOI: 10.1164/ajrccm/140.6.1818.
110. Cooper B.G., Butterfield A.K. Quality control in lung function testing. ERS Buyers' Guide to Respiratory Care Products. 2009: 24–38. Available at: http://www.clinicalscience.org.uk/wp-content/uploads/2015/01/quality_control_in_lung_function_testing1.pdf
111. Viegi G., Baldi S., Begliomini E. et al. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide: effects of adjustment for inspired volume dead space, carbon dioxide, hemoglobin and carboxyhemoglobin. *Respiration.* 1998; 65 (1): 56–62. DOI: 10.1159/000029227.
112. Mohsenifar Z., Brown H.V., Schnitzer B. et al. The effect of abnormal levels of hematocrit on the single breath diffusing capacity. *Lung.* 1982; 160 (6): 325–330.
113. Clark E.H., Woods R.L., Hughes J.M. Effect of blood transfusion on the carbon monoxide transfer factor of the lung in man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1978; 54: 627–631. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/f4cb/f235af6fb62a9a75fbd1517800adb063e033.pdf>
114. Cotes J.E., Dabbs J.M., Elwood P.C. et al. Iron-deficiency anaemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during submaximal exercise. *Clin. Sci.* 1972; 42 (3): 325–335.
115. Marrades R.M., Diaz O., Roca J. et al. Adjustment of DL_{CO} for hemoglobin concentration. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (1): 236–241. DOI: 10.1164/ajrccm.155.1.9001318.
116. Hollowell J.G., Van Assendelft O.W., Gunter E.W. et al. Hematological and iron-related analytes—Reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat.* 2005; 11 (247). Available at: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_247.pdf
117. Kanner R.E., Crapo R.O. The relationship between alveolar oxygen tension and the single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133 (4): 676–678.
118. Gray C., Zamel N., Crapo R.O. Effect of a simulated 3,048 meter altitude on the single-breath transfer factor. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1986; 22 (5): 429–431.
119. Coburn R.F., Forster R.E., Kane P.B. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J. Clin. Invest.* 1965; 44 (11): 1899–1910. DOI: 10.1172/JCI105296.
120. Viegi G., Paoletti P., Carrozzi L. et al. CO diffusing capacity in a general population sample: relationship with cigarette smoking and air-flow obstruction. *Respiration.* 1993; 60 (3): 155–161. DOI: 10.1159/000196192.
121. Mohsenifar Z., Tashkin D.P. Effect of carboxyhemoglobin on the single breath diffusing capacity: derivation of an empirical correction factor. *Respiration.* 1979; 37 (4): 185–191. DOI: 10.1159/000194025.
122. Frey T.M., Crapo R.O., Jensen R.L. et al. Adjustment of DL_{CO} for varying COHb, and alveolar PO₂ using a theoretical adjustment equation. *Respir. Physiol.* 1990; 81 (3): 303–311.
123. Gaensler E.A., Cadigan J.B. Jr, Ellicott M.F. et al. A new method for rapid precise determination of carbon monoxide in blood. *J. Lab. Clin. Med.* 1957; 49 (6): 945–957.
124. Henderson M., Apthorp G.H. Rapid method for estimation of carbon monoxide in blood. *Br. Med. J.* 1960; 2: 1853–1854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2098603/pdf/brmedj03056-0043.pdf>
125. Jones R.H., Ellicott M.F., Cadigan J.B., Gaensler E.A. The relationship between alveolar and blood carbon monoxide concentrations during breathholding; simple estimation of COHb saturation. *J. Lab. Clin. Med.* 1958; 51 (4): 553–564.
126. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range:

- the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1343. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/40/6/1324?ikey=a3193e5d11d4cfd267210d45f4344f69d02186d5&keytype2=tf_ipsecsha
127. Thompson B.R., Johns D.P., Bailey M. et al. Prediction equations for single breath diffusing capacity (TLCO) in a middle aged caucasian population. *Thorax.* 2008; 63 (10): 889–893. Available at: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/63/10/889.full.pdf>
128. Koopman M., Zanen P., Kruitwagen C.L. et al. Reference values for paediatric pulmonary function testing: the Utrecht dataset. *Respir. Med.* 2011; 105 (1): 15–23. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.07.020.
129. Garcia-Rio F., Dorgham A., Galera R. et al. Prediction equations for single-breath diffusing capacity in subjects aged 65 to 85 years. *Chest.* 2012; 142 (1): 175–184. DOI: 10.1378/chest.11-2021.
130. Kim Y.J., Hall G.L., Christoph K. et al. Pulmonary diffusing capacity in healthy Caucasian children. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (5): 469–475. DOI: 10.1002/ppul.21564.
131. Thomas A., Hanel B., Marott J. et al. The single-breath diffusing capacity of CO and NO in healthy children of European descent. *PLoS One.* 2014; 9: e113177.
132. Michailopoulos P., Kontakiotis T., Spyrtos D. et al. Reference equations for static lung volumes and TLCO from a population sample in northern Greece. *Respiration.* 2015; 89 (3): 226–234. DOI: 10.1159/000371469.
133. Verbanck S., Van Muylem A., Schuermans D. et al. Transfer factor, lung volumes, resistance and ventilation distribution in healthy adults. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 166–176. DOI: 10.1183/13993003.00695-2015.

Поступила 30.04.19
Received April 30, 2019