

Компьютерная бронхофонография респираторного цикла

Под редакцией Геппе Н.А., Малышева В.С.

Москва
2016

УДК 616.24-073.43

ББК 57.334.12-5

Г27

- Г27 Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. Под ред. Геппе Н.А., Малышева В.С. М.: Медиа Сфера, 2016, 108 с.

ISBN 978-5-89084-045-5

В монографии рассказывается о механизмах возникновения дыхательных шумов и хрипов в респираторной системе, методах их изучения и диагностической значимости.

Для объективизации звуковых феноменов разрабатываются новые технологии, которые добавляют к аускультативной картине визуализацию звуков и объективизацию их с помощью специальных компьютерных программ. В России разработан метод компьютерной бронхофонографии (КБФГ), основанный на регистрации звуковых феноменов, возникающих при дыхании, с последующим анализом и математической обработкой частотных и временных характеристик спектра этих шумов. Многолетние исследования и наблюдения за детьми разного возраста, начиная с первого месяца жизни, показали результативность КБФГ у пациентов с различной патологией, в первую очередь с обструктивными нарушениями в респираторной системе.

В монографии обсуждаются теоретические основы исследования акустических параметров дыхания и представлены разнообразные работы авторов, дающие представление по использованию метода КБФГ.

Материалы могут быть полезны для педиатров, терапевтов, пульмонологов, врачей общей практики, а также студентов и ординаторов медицинских ВУЗов.

ISBN 978-5-89084-045-5

© Геппе Н.А., Малышев В.С., 2016

- Геппе Н.А. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, директор УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Малышев В.С. — д.б.н., к.т.н., профессор кафедры инженерной экологии и охраны труда НИУ «МЭИ»
- Шаталина С.И. — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Колосова Н.Г. — к.м.н., доцент кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Старостина Л.С. — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Батырева О.В. — к.м.н., заведующая отделением патологии раннего возраста УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Павлинова Е.Б. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета
- Бухаров Д.Г. — к.т.н., старший научный сотрудник кафедры инженерной экологии и охраны труда НИУ «МЭИ»
- Демидов В.М. — ведущий инженер кафедры инженерной экологии и охраны труда НИУ «МЭИ»
- Макаров А.К. — к.т.н., доцент кафедры инженерной экологии и охраны труда НИУ «МЭИ»
- Боровкова А.М. — к.т.н., доцент кафедры инженерной экологии и охраны труда НИУ «МЭИ»
- Саввина Н.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней, акушерства и гинекологии с курсом организации здравоохранения и общественного здоровья Института последипломного обучения врачей СВФУ им. М.К. Аммосова
- Егорова В.Б. — к.м.н., доцент кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии с курсом организации здравоохранения и общественного здоровья Института последипломного обучения врачей СВФУ им. М.К. Аммосова
- Крылова Н.А. — к.м.н., доцент кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Кожевникова Т.Н. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии Медицинского института ТулГУ
- Малахов А.Б. — д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Балева Л.С. — д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая отделом радиационной экпатологии детского возраста ОСП «Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Оглавление

Введение	6
Глава 1. Физиология возникновения и характеристика респираторных звуков	8
Глава 2. Методы функциональной диагностики бронхолегочных заболеваний у детей	26
2.1. Сравнительная характеристика функциональных методов исследования респираторной системы	26
2.2. Акустические методы диагностики заболеваний легких	32
Глава 3. Компьютерный диагностический комплекс — компьютерная бронхофонография	36
3.1. Теоретические основы КБФГ	36
3.2. Математическая модель обработки акустического сигнала	39
3.3. Аппаратная часть компьютерного диагностического комплекса	44
3.4. Программа Паттерн	47
Глава 4. КБФГ в клинической практике	60
4.1. Опорные показатели КБФГ у детей разного возраста	60
4.2. Место КБФГ в выявлении нарушений бронхиальной проходимости у детей	63
4.3. Возможности КБФГ в оценке эффективности бронхолитиков у детей со среднетяжелой и тяжелой БА	71
4.4. Ингаляционные ГКС (будесонид суспензия) у детей раннего возраста с БА	75
4.5. Мониторирование ФВД методом КБФГ у детей с БА и аллергическим ринитом	81
4.6. Диагностические возможности КБФГ у детей раннего возраста	89
4.7 КБФГ у новорожденных в норме и при заболеваниях бронхолегочной системы	94
Заключение	100
Приложение	101
Литература	104

Список сокращений:

β_2 -АГ ДД — β_2 -агонист длительного действия
 β_2 -АГ КД — β_2 -агонист короткого действия
АКРД — акустический компонент работы дыхания
АР — аллергический ринит
АРС — аллергический риносинусит
БА — бронхиальная астма
БЛД — бронхолегочная дисплазия
БОС — бронхообструктивный синдром
БПФ — быстрое преобразование Фурье
ВП — внебольничная пневмония
ВН — вентиляционная недостаточность
ВУП — внутриутробная пневмония
ГКС — глюкокортикостероиды
ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор
ДПИ — дозированный порошковый ингалятор
ДО — дыхательный объем
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИГКС/ β_2 -АГ ДД — ингаляционный глюкокортикостероид/ β_2 -агонист длительного действия
ИНС — искусственные нейронные сети
ИО — импульсная осциллометрия
КБФГ — компьютерная бронхофонография
МВЛ — максимальная вентиляция легких
МОС₂₅ — максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25% ФЖЕЛ
МОС₅₀ — максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ
МОС₇₅ — максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75% ФЖЕЛ
ОБ — обструктивный бронхит
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ — острое респираторное заболевание
ОРИ — острая респираторная инфекция
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПНБ — постнагрузочный бронхоспазм
ПО — программное обеспечение
ПСВ — пиковая скорость выдоха
РДС — респираторный дистресс-синдром
РДСН — респираторный дистресс-синдром новорожденных
Ровд — резервный объем вдоха
Ровыд — резервный объем выдоха
СДР — синдром дыхательных расстройств
СИО — система импульсной осцилляции
СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость форсированного выдоха, вычисленная в интервале измерения от 25 до 75% ФЖЕЛ
ТФО — техника форсированной осцилляции
ФВД — функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

Введение

Исследование функции внешнего дыхания имеет важное значение в диагностике нарушений респираторного тракта при различных заболеваниях. У детей, особенно в раннем возрасте, существует много сложностей при проведении исследований. В последние десятилетия, в связи с развитием компьютерных технологий, большой интерес вызывает изучение респираторных звуков. В 1981 г. в России был зарегистрирован метод, основанный на регистрации звуковых феноменов, возникающих при дыхании, с последующим анализом и математической обработкой частотных и временных характеристик спектра этих шумов. Звук, возникающий при дыхании, записывается при этом методе напрямую через микрофон с помощью компьютерного диагностического комплекса — компьютерной бронхофонографии (КБФГ) [15]. Первый образец компьютерного диагностического комплекса Паттерн был создан на кафедре инженерной экологии и охраны труда Московского энергетического института в 1982 г. в тесном сотрудничестве со специалистами ведущих медицинских научных и лечебных учреждений — МНИИ педиатрии и детской хирургии, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Института медицины труда.

В аппаратную часть комплекса входит измерительное устройство с набором специальных частотных фильтров входного сигнала, предназначенных для выделения участков частотного спектра, которые содержат информацию о специфических акустических феноменах, возникающих во время дыхания, и плата аналого-цифрового преобразования, вставляющаяся в компьютер, предназначенная для оцифровки входного сигнала. Паттерн позволил на бронхофонограмме получать визуальные и количественные характеристики дыхательных шумов, как в целом по спектру, так и дифференцированно в различных частотных диапазонах.

С помощью первых исследований спектра звукового сигнала дыхания установлены значимые диагностические зоны, из которых первая охватывает частотный диапазон от 200 до 1200 Гц, вторая — 1200—5000 Гц, третья — 5000—12600 Гц [13]. С 1995 года комплекс постоянно совершенствуется и сегодня представляет мобильное изделие (**рис. 1**), которое используется в паре с ноутбуком. С помощью прибора оценивается интенсивность (спектральная плотность) акустического феномена дыхания, связанного с усилением турбулентности воздушных потоков по респираторному тракту

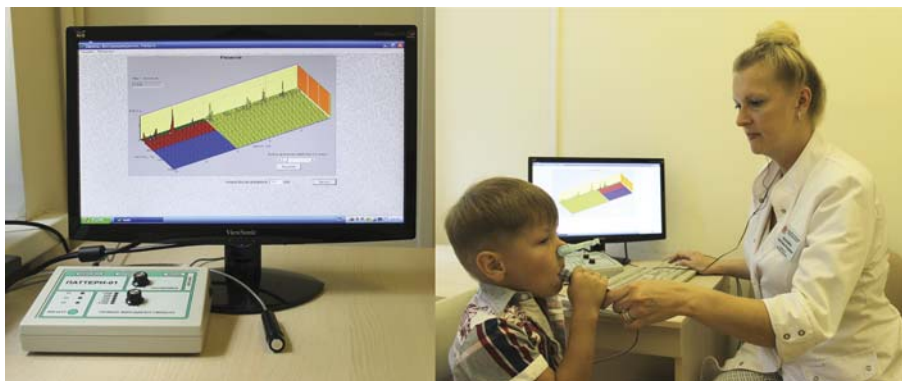


Рис. 1. Общий вид компьютерного диагностического комплекса Паттерн-01 и методика записи бронхофонограммы.

(акустический компонент работы дыхания (АКРД)) в мкДж. С развитием компьютерной техники появилась возможность использования высококачественной звукозаписи с применением звуковых карт компьютера. Второй в нашей истории комплекс КБФГ Паттерн создан в 1995 г. теми же коллективами разработчиков и медиков.

Технология КБФГ позволяет записывать звуки дыхания, свойственные ребенку, начиная с периода новорожденности. Отечественные исследования с использованием КБФГ позволили определить опорные характеристики дыхательных шумов у детей разного возраста [15, 16, 20, 45]. Метод КБФГ позволяет фиксировать особенности дыхания при нарушении бронхиальной проходимости, что улучшает диагностику и позволяет своевременно корректировать терапию [13, 14]. Доступность, воспроизводимость, неинвазивность, быстрота получения результата и простота метода имеют большие перспективы для дальнейшего развития и использования его у детей с заболеваниями органов дыхания.

Глава 1. Физиология возникновения и характеристика респираторных звуков

Механизм дыхания, физиология возникновения и диагностическое значение респираторных звуков

Механизм дыхания включает различные компоненты.

Дыхательные мышцы ответственны за выполнение работы для обеспечения потока газов в дыхательной системе. Работа, выполняемая дыхательными мышцами, определяется изменением объема грудной клетки при дыхании и соответствующими величинами давления. Работа дыхания является понятием, имеющим важное клиническое приложение.

Легкие и грудная клетка обладают растяжимостью. Эластические свойства легких и грудной стенки представляют собой важные факторы, определяющие объемы перемещающихся газов и достигаемые при этом объемные скорости потока [23].

Свойства воздухоносных путей, паренхимы легких и грудной стенки определяют сопротивление потоку воздуха. Сопротивление потоку при вдохе и выдохе играет первостепенную роль в определении уровня вентиляции и ее паттерна. Эластические и резистивные свойства насоса образуют вместе так называемый «импеданс» дыхательной системы.

Вентиляция легких *неравномерна* даже у здоровых людей. В основе этой неравномерности лежит взаимодействие различных механических сил, действующих в дыхательной системе.

Внешнее дыхание начинается с увеличения объема грудной клетки в вертикальном, переднезаднем и поперечном направлениях. Это происходит вследствие сокращения межреберных мышц и опускания диафрагмы. При спонтанном дыхании *активность инспираторных мышц* необходима для преодоления импеданса дыхательной системы. Благодаря сокращению межреберных мышц поднимаются и отводятся в стороны передние концы ребер, в результате чего размер грудной клетки в переднезаднем направлении увеличивается.

У детей первых лет жизни дыхание осуществляется в большей степени за счет диафрагмы. Уплотнение диафрагмы расширяет объем грудной полости в направлении сверху вниз. Диафрагма — важная мышца вдоха — куполообразная скелетная мышца, разделяющая грудную и брюшную полости. Диафрагма состоит из двух частей: реберной, прикрепляю-

щейся к ребрам, и круральной, окружающей центральные органы (например, пищевод) и не прикрепленной к ребрам. При спокойном дыхании диафрагма является единственной активной инспираторной мышцей. При необходимости увеличения вентиляции, например, при физической нагрузке или болезненных состояниях, подобных бронхиальной астме, активизируются и другие мышцы. К ним относятся наружные межреберные, лестничные и грудино-ключично-сосцевидные мышцы [23, 96]. В процессе вдоха ткань легких растягивается вследствие увеличения разницы между атмосферным и давлением в плевральной полости. В плевральной полости давление всегда меньше атмосферного, поэтому его условно называют отрицательным. Во время вдоха оно становится еще меньше. В альвеолах давление также меньше атмосферного. Атмосферное давление, действуя на легкие изнутри, растягивает их, и легкие пассивно следуют за стенками грудной клетки. Воздух по воздухоносным путям поступает в альвеолы [23].

В отличие от вдоха, выдох в нормальных условиях в состоянии покоя происходит пассивно. Во время выдоха ребра опускаются, купол диафрагмы поднимается, объем грудной клетки и легких уменьшается, воздух выходит наружу. При сокращении легких имеет значение и эластическая тяга соединительной ткани легких.

У ребенка на первом году жизни грудная клетка имеет бочкообразную форму: широкая, ребра расположены горизонтально. Когда ребенок научится ходить, грудина несколько опускается, а ребра приобретают наклонное положение. Ребра ребенка легко прогибаются, глубина вдоха ребенка зависит от экскурсии диафрагмы.

Эластическая отдача легких и грудной стенки обеспечивает возникновение перепада давления, достаточного для экспираторного потока. При обструкции воздухоносных путей выдох становится активным процессом, требующим работы экспираторных мышц, включая внутренние межреберные и брюшные. Дополнительными мышцами выдоха являются мышцы голосовой щели и диафрагма. Причем первые из них сужают голосовую щель, обеспечивая снижение скорости экспираторного потока. Сокращение диафрагмы в начале выдоха приводит в дальнейшем к его торможению. Это тормозящее действие, наблюдаемое во время спокойного дыхания, противостоит экспираторному эффекту давления статической эластической отдачи, генерированному во время предыдущего вдоха.

Работа дыхания

Когда дыхательные мышцы развивают силу, приводящую в движение легкие и грудную стенку, выполняется определенная работа. Эта работа может быть выражена как функция давления и объема:

$$W = \int P dV,$$

где: W — работа, P — давление, dV — изменение объема легких.

Во время вдоха так называемое внутриплевральное давление падает и объем легких становится выше функциональной остаточной емкости. Работа, затраченная на наполнение легких, состоит из двух составляющих: первая составляющая обусловлена необходимостью преодоления эластических сил; вторая — обусловлена преодолением сопротивления дыхательных путей и вязкости ткани [23]. Работа дыхания возрастает при сниженной растяжимости легких, как при фиброзе легких, или при росте сопротивления дыхательных путей, как при бронхиальной астме.

Изменение механических свойств дыхательной системы — обычное проявление многих заболеваний. Изменение механических свойств может быть существенной чертой патофизиологической картины болезни (например, повышение сопротивления воздухоносных путей во время приступа бронхиальной астмы) или одним из проявлений болезни, при которой газообмен, легочный кровоток и другие физиологические процессы также изменены (например, застойная сердечная недостаточность или легочный фиброз).

Резервы внешнего дыхания, обеспечивающие вентиляцию легких, велики. Так, в покое частота дыхательных движений человека составляет 16—20 в 1 минуту. Частота дыхательных движений у детей зависит от возраста (табл. 1).

Таблица 1. Число дыханий у детей по возрастам

Возраст	Число дыханий в 1 мин
Новорожденные	40—60
2 нед — 3 мес	40—45
4—6 мес	35—40
7—12 мес	30—35
2—3 года	25—30
5—5 лет	25
7—12 лет	20—18

При максимально возможном произвольном усилении вентиляции частота дыхания и дыхательный объем возрастают. Дыхательный объем, т.е. глубина дыхания, зависит от определенного уровня концентрации кислорода и двуокиси углерода в альвеолярном воздухе и обеспечивает нормальную концентрацию газов в артериальной крови.

Газообмен в легких между альвеолами и кровью происходит путем диффузии. Диффузия возникает в силу постоянного движения молекул газа и обеспечивает перенос молекул из области более высокой их концентрации в область, где их концентрация ниже [7, 23].

На величину диффузии газов между альвеолами и кровью влияют физические факторы: плотность газов, растворимость газов в жидкой среде, температура, градиент давления.

В фазе вдоха объем грудной полости увеличивается за счет поднятия ребер и опускания диафрагмы (грудобрюшной преграды), вызванных соответствующими мышечными усилиями. При этом воздух из окружающего пространства засасывается через носовое и (или) ротовое отверстия и, проходя далее через гортань и бронхиальное дерево, доставляет свежую порцию кислорода к альвеолам (конечным элементам бронхиального дерева), через стенки которых происходит газообмен в крови. Инспираторная пауза — вторая фаза дыхательного цикла, характеризуется периодом нулевого потока между концом вдоха и началом выдоха. Объем воздуха во время инспираторной паузы не меняется. В фазе выдоха ребра опускаются, а диафрагма поднимается, в результате чего объем грудной полости уменьшается. При этом отработанный воздух, содержащий повышенное количество окиси углерода, течет по бронхиальному дереву в обратном направлении и в конечном итоге выталкивается в окружающее пространство. Период покоя — четвертая фаза дыхательного цикла между концом выдоха и началом вдоха следующего дыхательного цикла, характеризуется отсутствием потока в дыхательных путях. Продолжительность этого периода очень важна для определения резервов по увеличению частоты дыхания или длительности вдоха.

Таким образом, в носоглотке, гортани и бронхиальном дереве постоянно происходит циклическое движение воздуха, интенсивность которого можно оценить величиной расхода воздуха в единицу времени $Q(t)$ л/с, а мышцы выполняют определенную работу.

Из истории вопроса. За 200 лет до открытия стетоскопа, в 1616 г., Уильям Гарвей (1578—1659) описал наличие двух тонов при выслушивании сердца.

Роберт Гук (Hooke), ассистент Роберта Бойля (Robert Boyle), одним из первых употребил термин «грудная клетка» (1664), в докладе, произнесенном в медицинском Королевском обществе, заявив: «Я совершенно отчетливо слышал биение человеческого сердца. Кто знает, говорю я, вероятно, можно обнаруживать движение внутренних частей тела по звукам, которые они производят». Известно, что еще Гиппократ (IV в. до н.э.) советовал прикладывать ухо к оголенной грудной клетке при подозрении на эмпиему или для выслушивания звуковых явлений в сердце. Этот метод получил название «непосредственной аускультации». Об аускультации грудной клетки упоминали Целий Аврелиан (Caelius Aurelianus), Леонардо да Винчи, Амбруаз Паре (Pare), Джиованни Батиста Морганьи (Morgagni), Герхард ван Свитен (van Swieten), Уильям Хантер (Hunter) и многие другие. В конце XVIII — начале XIX в. «непосредственная аускультация» была быстро вытеснена новым методом диагностики — перкуссией грудной клетки. Чтобы оживить интерес к методу аускультации в начале XIX в., нужно было обладать немалой интуицией и критически оценивать общепринятые взгляды [27].

Родоначальником использования устройств для изучения звуков, возникающих в организме человека, считается французский врач и анатом, член Медицинской академии Франции (1823), изобретатель стетоскопа Рене Теофиль Мари Гиацинт Лаэннек (Laennec, Rene Theophile Marie Neacsinthe). В 1816 г. Лаэннек консультировал пациентку, которой оказалась весьма полная молодая женщина с предполагаемой патологией сердца. Так как перкуссия грудной клетки у данной больной не дала никаких ценных диагностических данных, ученого заинтересовал вопрос: не поможет ли ему в установлении диагноза выслушивание звуков сердца? Лаэннек предложил принципиально новый метод опосредованной аускультации с использованием в качестве посредника цилиндрического инструмента-стетоскопа. Он предположил, что такой метод может быть полезен не только при изучении биения сердца, но и при выслушивании шумов в грудной клетке. Будучи культурным и утонченным человеком, знавшим латынь, греческий, немецкий и английский языки, Лаэннек вскоре предложил для своего изобретения название — стетоскоп (от греч. stethoscope — инспектор грудной клетки). После трех лет экспериментов он опубликовал двухтомный труд «Об опосредованной аускультации, или трактат о распознавании заболеваний легких и сердца» (*De l'Auscultation Mediate ou Traite du diagnostic des maladies des poudons et du coeur*, 1819 г.). Эпиграфом к этому

изданию стали слова на греческом языке: «...наиболее важной частью искусства является умение внимательно наблюдать». В книге были не только описаны заболевания органов грудной клетки, многие из них — впервые (бронхит, бронхоэктазы, плеврит, долевая пневмония, гидроторакс, эмфизема, пневмоторакс, отек легких, гангрена и инфаркт легкого), но также митральный стеноз, эзофагит, перитонит и, конечно, туберкулез. В книге использована новая терминология, которая вошла в медицинскую практику: стетоскоп, аускультация, хрипы, голосовое дрожание, бронхофония, амфорическое дыхание, пуэрильное и ослабленное дыхание, эгофония (резонанс голоса при плевральном экссудате), амфорический шум и др. [27]. В последующем доктор Меш (Marsh) из Цинциннати (США) в 1861 г. модернизировал стетоскоп в бинауральную («двуушную») модель. В его модели впервые была использована мембрана, прикладываемая к грудной клетке (фонендоскоп). Спустя столетие, в 1954 г. в Нью-Йорке Д. Камман (G. Camman) существенно улучшил конструкцию, созданную своим соотечественником, и довел ее до промышленного образца. Но даже современный фонендоскоп остается прежде всего простым проводником звука от грудной клетки больного к уху врача, оцениваемому в соответствии со знаниями и опытом. Однако в качестве проводника он не во всем совершенен. Большинство современных стетоскопов вместо точной передачи всех звуков селективно усиливают шумы с частотой ниже 112 Гц (что удобно для кардиологов, которым нужно услышать низкочастотные III и IV тоны сердца), но одновременно ослабляют высокочастотные шумы (что нежелательно для пульмонологов, которым необходимо выслушивать высокочастотные дыхательные шумы). Внедрение объективных компьютерных методов анализа звуков совершило настоящий прорыв в области аускультации легких [68, 92].

Сегодня для ориентации в терминах, касающихся изучаемых звуковых характеристик, используются следующие определения. **Звук** — это волновой колебательный процесс, происходящий в упругой среде (воздухе, воде и т.д.) и вызывающий слуховые ощущения. Звуковые волны распространяются в **звуковом поле** (область пространства — объем). **Тембр звука** — характерная особенность (окраска) сложного звука, определяемая количеством и интенсивностью обертонов. **Обертоны** — все дополнительные тоны, кратные по частоте основному, которые создаются колеблющимся телом. **Акустический спектр** — характеристика звука, выражающая его частотный

(спектральный) состав и получаемая в результате анализа звука. Изменение акустического спектра во времени представляет **звуковой паттерн дыхания**, другими словами, динамический акустический спектр звука дыхания.

Поскольку звук распространяется в среде, она оказывает существенное влияние на его характеристики, изменяя акустический спектр и соответственно характеристики паттерна.

Природа звуков, генерируемых при вентиляции, полностью не ясна. Возможно, вовлекаются множественные механизмы. Легкие сами не могут генерировать звуки, если отсутствует поток воздуха, и, хотя, давление различается между структурами в грудной клетке, различные легочные объемы не могут сами вызывать звуки в отсутствие воздушного потока. Предполагается, что дыхательные звуки обусловлены турбулентностью воздуха на уровне лobarных или сегментарных бронхов. В небольших бронхах скорость газа снижается и становится меньше, чем критическая скорость, необходимая для образования турбулентности. Поэтому в небольших бронхах поток становится ламинарным и молчаливым, «немым», переходя в диффузию.

Согласно аускультативным данным над гортанью и трахеей выслушивается нормальный основной дыхательный шум, называемый **ларинготрахеальным дыханием**. Этот дыхательный шум возникает в результате вибрации голосовых связок при прохождении воздуха через голосовую щель. Кроме того, в образовании ларинготрахеального дыхания имеют значение трение воздушной струи о стенки трахеи и крупных бронхов и ее завихрение в местах их бифуркаций. Ларинготрахеальное дыхание по своему звучанию напоминает звук «х» и выслушивается как во время вдоха, так и в течение всего выдоха, причем шум, выслушиваемый на выдохе, более грубый, громкий и продолжительный по сравнению с шумом, выслушиваемым на вдохе. Это связано, главным образом, с тем, что голосовая щель при выдохе более узкая, чем при вдохе. В норме при аускультации над грудной клеткой ларинготрахеальное дыхание определяется только на рукоятке грудины и иногда также в верхней части межлопаточного пространства до уровня IV грудного позвонка, т.е. в проекции бифуркации трахеи.

При отсутствии патологических изменений в системе органов дыхания у детей и взрослых над легкими выслушиваются так называемые нормальные дыхательные шумы. Над большей частью легочной поверхности выслушивается **везикулярное дыхание**, как непрерывный, равномерный, мягкий,

дующий, как бы шелестящий шум, напоминающий звук «ф». Выслушивается везикулярное дыхание в течение всего вдоха и в начальной трети выдоха, причем максимум звучания шума приходится на конец фазы вдоха (**табл. 2**). В образовании везикулярного дыхания имеют значение колебания, которые возникают при многократном рассечении струи воздуха в лабиринтах разветвлений (дихотомии) мельчайших бронхов, а также колебания стенок множества альвеол вследствие перехода их из спавшегося состояния в напряженное при заполнении воздухом.

У детей первых лет жизни, вследствие возрастных анатомических особенностей строения легочной ткани и тонкой грудной стенки, везикулярное дыхание более громкое, чем у взрослых, слегка резонирующее, с ясно слышимым выдохом — **пуэрильное дыхание** (от лат. *puer* — ребенок, дитя) (**см. табл. 2**).

Таблица 2. Соотношение вдоха/выдоха при разных типах дыхания

Тип дыхания	Соотношение вдох:выдох
Везикулярное дыхание	
Пуэрильное дыхание	
Бронхиальное дыхание	

Дополнительные дыхательные шумы

Дополнительные дыхательные шумы — это шумы, которые не образуются при нормальном дыхании, но появляются при различных заболеваниях легких, наслаиваясь на основные дыхательные шумы [40].

Первую классификацию дыхательных шумов предложил Лаэннек, назвавший их «*bruits étrangers*» (инородные шумы). Лаэннек считал их внешними шумами, которые накладываются на нормальные везикулярный и бронхиальный дыхательные шумы. С помощью тщательного клинического наблюдения и точной морфологической верификации Лаэннеку удалось выявить многие из этих «инородных шумов». Поскольку у многих его больных был туберкулез, чаще всего у них выслушивались хриплые шумы, которые Лаэннек и назвал «хрипами» (по-французски «*rattles*», по-английски — «*rales*»).

Однако, когда в 1819 г. труд «*De l'auscultation mediate*» вышел из печати, Лаэннек понял, что хрипы было гораздо легче выслушать, чем описать. По-

сколько в то время, конечно, еще не было звукозаписывающей аппаратуры, Лаэннек пытался помочь читателям представить себе эти шумы, приводя множество примеров из повседневной жизни. Однако примеры эти были весьма эксцентричными. Например, он сравнивал влажные крупнопузырчатые хрипы со звуком воды, вливающейся в длинную бутылку. Он добавлял, что эти «слизистые хрипы» отмечались в случаях, когда в крупных дыхательных путях выявлялся обильный секрет. Крепитацию он сравнил с хрустом соли на нагретой сковородке. К этому было добавлено, что нежные «влажные хрипы» (то есть на самом деле крепитацию) часто можно выслушать при пневмонии, отеке легких и кровохарканье. Наконец, он сравнивал свистящее дыхание со щебетом мелких птиц, а сухие хрипы — с воркованием лесных голубей.

Лаэннек пользовался у постели больных латинским термином *rhonchus*. Для него этот термин был синонимом хрипов. Однако, когда Форбс (Forbes) переводил книгу Лаэннека на английский, он решил термином *rhonchus* назвать длительные хрипы, а *crackles* назвать только более короткие дополнительные шумы. Однако с такой трактовкой согласились не все переводчики. С этого события и начался закат Лаэннековской классификации. Образовавшаяся вскоре терминологическая путаница была так велика, что в 1970 г. Фрэйзер и Пеар (Fraser, Pare) заметили, что «кажется, у каждого врача есть для хрипов своя классификация».

Спустя более чем полтора века после лаэннековской международная комиссия экспертов создала новую классификацию, которая была опубликована в 1977 г. и была основана главным образом на акустических свойствах различных дополнительных шумов. Ведущее значение было отведено продолжительности шума. В результате по новой классификации дополнительные шумы разделили на кратковременные (продолжительностью менее 250 мс) и продолжительные (дольше 250 мс). Термин *crackles* стал универсальным для обозначения кратковременных дополнительных шумов, заменив все ранее существовавшие во французском и английском языках синонимы (*rales*, *crepitations*). Форгакс (Forgacs) образно называл их «взрывами в миниатюре». *Fine crackles* («мелкое потрескивание» или «мелкопузырчатые влажные хрипы», или «крепитация») являются более высокочастотными звуками (их сравнивают с шорохом молодой листвы), чем *coarse crackles* («грубое потрескивание» или крупнопузырчатые влажные хрипы) (табл. 3, 4) [93].

Таблица 3. Номенклатура хрипов по ATS и Лаэннеку

Акустические свойства	Номенклатура Американского торакального общества	Широко применяемые синонимы	Примеры Лаэннека
Кратковременные (меньше 250 мс)	Coarse crackles	Крупнопузырчатые влажные хрипы	Вода, вливающаяся в бутылку
	Fine crackles	Мелкопузырчатые влажные хрипы; крепитация	Хруст соли на раскаленной сковородке
Продолжительные (больше 250 мс)	Wheezes	Свистящие (сухие) хрипы	Щебет мелких птиц
	Rhonchus	Басовые (сухие) хрипы	Воркование лесных голубей

Детализация описания хрипов продолжается до настоящего времени [91].

Таблица 4. Сравнительная характеристика влажных хрипов

Ранние и средние инспираторные влажные хрипы (coarse crackles) — образуются при прохождении воздуха через слой секрета, покрывающего средние и крупные воздухоносные пути	Поздние инспираторные (крепитация) хрипы (fine crackles) — образуются при открытии спавшихся под влиянием высокого интерстициального давления дистальных воздухоносных путей
Крупные, грубые, не звучные	Мелкие, нежные
Низкочастотные	Высокочастотные
Скудные	Обильные
Не зависят от силы тяжести, выслушиваются в центральных участках грудной клетки (спереди и сзади)	Зависят от силы тяжести, чаще в нижерасположенных участках легких, у основания в задних отделах
Не изменяются при изменении положения тела	Изменяются при изменении положения тела
Исчезают при кашле	Не исчезают при кашле
Хорошо проводятся в полость рта	Плохо проводятся в полость рта
Связаны с обструкцией	Связаны с рестрикцией

Возможны четыре основных механизма появления хрипов:

1. При быстром движении воздуха через тонкий слой секрета, покрывающего крупные центральные воздушные пути, происходит разрыв пленок или пузырьков и появление потрескивания. Так образуются преимущественно крупнопузырчатые влажные хрипы (coarse crackles), которые обычно наблюдаются при остром и хроническом бронхите.

2. Быстрое выравнивание давления внутри воздушных путей происходит при вдохе, когда расправляются частично спавшиеся мелкие воздушные пути. Их расправление, сопровождающееся быстрым выравниванием

давления, вызывает «хлопок». Обычно это явление наблюдается при сдавлении мелких воздушных путей на фоне повышения интерстициального давления вследствие либо склерозирования интерстиция (фиброзирующий альвеолит), либо накопления в нем жидкости (экссудата, крови, плазмы). По этому механизму образуются в основном влажные мелкопузырчатые хрипы и крепитация (*fine crackles*), свойственные пневмонии, легочному кровотечению, отеку легких, фиброзирующему альвеолиту.

3. Вибрация стенки воздушных путей — динамический флаттер — один из механизмов образования свистящих (дискантовых) сухих хрипов (*wheezes*). Динамический флаттер — трепетание стенки дыхательных путей, когда скорость воздуха достигает критических значений [78]. При быстром перемещении воздуха через суженные воздушные пути (при бронхоспазме, обильном секрете, отеке) возникает колебание одного или нескольких участков стенки воздухоносных путей (эффект Бернулли). Этот эффект учитывается в принципе работы вакуумных водяных насосов. В насосах быстро движущаяся через узкую трубку вода вызывает подсасывание воздуха через отверстие в трубке. В воздухоносных путях такого отверстия нет. Когда скорость воздушного потока достигает критических значений, появляются различные осцилляции. Модель показывает, что сухие хрипы всегда сочетаются с ограничением потока, но также что ограничения потока не всегда необходимы для появления сухих хрипов. Быстро движущийся по узким бронхам воздух просто притягивает стенку бронха, создавая свистящий шум. Постоянное колебание стенки воздухоносных путей во многом напоминает вибрацию язычка в духовых музыкальных инструментах. Теория «вибрирующий язычок» — это взаимодействие стенки дыхательных путей (при сужении почти до момента закрытия) с газом, протекающим через нее [77].

Результатом этого колебания, однако, оказываются свистящие дискантовые и басовые сухие хрипы. На самом деле этот механизм лежит в основе образования дискантовых (свистящих) сухих хрипов (*wheezes*), тогда как басовые сухие хрипы (низкочастотные *rhonchi*) чаще образуются в результате вибрации нитей вязкой мокроты, находящейся в крупных дыхательных путях.

4. При воспалении листки плевры покрываются слоями фибрина и становятся более шершавыми. При дыхании их трение друг о друга вызывает жесткий скрипучий шум — шум трения плевры. Он выслушивается как при вдохе, так и при выдохе.

Все дополнительные дыхательные шумы накладываются на основные дыхательные шумы: на везикулярное дыхание — мелкопузырчатые влажные хрипы, выслушиваемые в начале и в середине вдоха, и на везикулярное или бронхиальное дыхание — крепитация, выслушиваемая в конце вдоха и т.д.

Механизмы возникновения дыхательных шумов еще не вполне ясны. Согласно ведущим теориям, причиной бронхиального и трахеального дыхания является турбулентность воздушного потока в трахее и крупных бронхах [84].

Данные, полученные с помощью спектрального анализа звука, порождаемого легким, требуют уточнения механизмов образования этих «дыхательных звуков». В SASA, Langley Research Center, в США (1979) изучался механизм, посредством которого звук может генерироваться в легком человека. Из теории аэродинамического шума известно, что звук легко генерируется турбулентным потоком. В легких человека поток становится турбулентным в трахее и в некоторых верхних отделах бронхов, главным образом в месте бифуркаций, даже во время умеренно сильного форсированного выдоха.

Механизмы, посредством которых звук может генерироваться потоком воздуха, очень трудно визуализировать. Возможно, наиболее общим является механизм, который обусловлен нестационарным движением вихрей, являющихся причиной звуков типа звуков «эоловой арфы», известных еще древним грекам. Существование такого механизма в легком предполагается исходя из того факта, что завихренность, как известно, направленная по потоку, генерируется ламинарным потоком жидкости в искривленной трубе [84].

Турбулентность — беспорядочные движения в потоках жидкости, газа, плазмы, в результате которых скорость, давление, плотность, температура потока меняются в пространстве и во времени случайным образом.

В механике сплошных сред широко используется понятие струи жидкости (газа), где скорости направлены вдоль трубки. При небольших скоростях движение является ламинарным: слои жидкости (газа) скользят друг по другу не перемешиваясь (**рис. 2**).

Но когда отношение сил инерции к вязким силам (число Рейнольдса) превзойдет некоторое критическое значение, то движение теряет устойчивость, становится более или менее беспорядочным и превращается в турбулентное движение [58, 59].

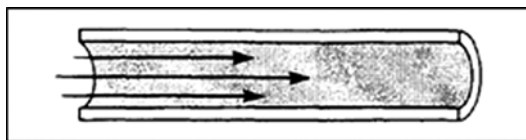


Рис. 2. Ламинарный поток.

При этом в потоке появляются беспорядочные вихри разных размеров, и скорость потока в каждой точке меняется случайным образом со временем. Эти вихри могут дробиться или иногда сливаться между собой. Отдельные слои жидкости (газа) при таком течении перемешиваются за счет образования вихрей, скорость в каждой точке колеблется при этом около некоторого среднего значения. Чем больше критичность, т.е. чем больше число Re превышает Re_k , тем интенсивнее идут эти процессы. В первоначально регулярных потоках в результате неустойчивости возникают случайные возмущения, которые быстро растут, взаимодействуют с основным потоком и друг с другом, порождают новые возмущения, т.е. потоки становятся турбулентными.

Специфический акустический феномен возникает вследствие нестационарного движения вихрей вплоть до области числа Рейнольдса, ≈ 55 . Существуют экспериментальные данные, подтверждающие возникновение вихрей (срыв), при условии, что эксперимент проводится с потоком в искривленной трубе.

Турбулентный поток газа вдоль трубы преобладает при высоких объемных скоростях. Скорость турбулентного потока во многом определяется плотностью газа; повышение его плотности приводит к уменьшению скорости потока (**рис. 3**).

Переходный поток также относится к турбулентным, характеризуется завихрениями, возникающими в месте бифуркации трубы (**рис. 4**).

Вязкость газа приводит к внутреннему трению. При течении газ сопротивляется деформации своих частей. Силы вязкости стараются затормозить быстро движущиеся части газа и ускорить медленные. Силы вязкости проявляются заметно там, где большая разность в скоростях движения отдельных частей газа, и именно вдоль поверхности обтекания [58, 59].

Турбулентность тем интенсивнее, чем больше скорость и плотность потока, его характерный размер и обратная вязкость. При интенсификации потока повышается вероятность появления так называемых бифуркаций и отрыва пограничного слоя от стенки с образованием вторичных течений,

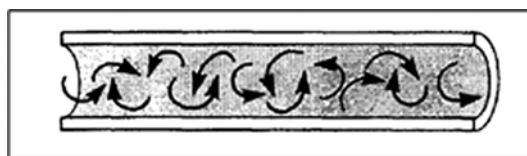


Рис. 3. Турбулентный поток.

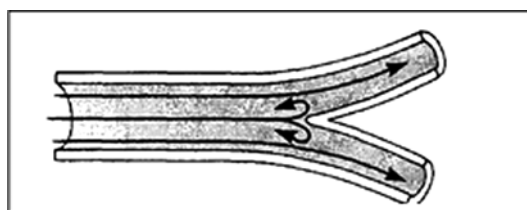


Рис. 4. Переходный поток.

которые могут приводить к возникновению дополнительных акустических шумов.

Термин bifurcation (англ.) — раздвоение, используется при описании структуры турбулентных движений частиц жидкости, газа и плазмы.

Любое усложнение течения, переход от одного устойчивого состояния к другому неминуемо приводит к пространственному, трехмерному течению. Даже абсолютно симметричные тела при их интенсивном движении относительно плотной, вязкой и теплопроводной среды находятся в условиях пространственной турбулентности. Даже обтекание шара при достаточно больших числах Рейнольдса в области положительных градиентов давления сопровождается образованием продольно-вихревых структур Тейлора—Гертлера. Более того, любое тело в потоке с положительным градиентом давления будет вызывать в нем бифуркацию. Необходимыми и достаточными условиями возникновения бифуркации являются: наличие положительного градиента давления в потоке; наличие зеркальной границы, т.е. точки, линии или области, относительно которой может происходить раздвоение (расслоение, бифуркация) потока.

Понятие отрыва потока тесным образом связано с понятием бифуркации. Классическая теория пограничного слоя, разработанная Прандтлем, Релеем и другими учеными первой половины двадцатого века, определяет отрыв потока как отрыв собственно пограничного слоя. При этом образуются возвратные и вихревые течения.

Важность образования вихрей в генерации звука впервые была признана Powell (1964). Впоследствии эта теория получила дальнейшее развитие и была широко использована J. Hardin (1973, 1977) и J. Hardin и Mason (1977). Для того чтобы использовать эту теорию применительно к генерации звука в воздухоносных путях у человека, авторы приняли предположение, что бронхи представляют собой жесткие цилиндры бесконечной длины, по которым проходит установившийся асимметричный поток. Очевидно, что эти предположения не отражают фактическое поведение потока в легком, когда пульсирующий поток проходит через бронхи конечной длины, которые имеют эластичные стенки меняющейся формы. Однако по данным R. Schroter и M. Sudlow (1969), вихревые явления очень устойчивы в течение коротких промежутков времени, и звук генерируется путем нестационарного движения вихрей внутри потока [92]. Этот механизм, по мнению авторов, и является основным источником дыхательных звуков в легком, по которому можно определить участок в бронхиальном дереве, где отдельные звуки образуются при определенной мгновенной суммарной скорости воздушного потока.

Частоты звука, порождаемого этими вихрями, находятся в диапазоне, наблюдаемом при спектральном анализе легочных звуков. Кроме того, частота звука, порождаемого каждым вихрем, связана со скоростью потока и диаметром трубки, в которой обнаружен вихрь. По наблюдениям R. Schroeter и M. Sudlow (1969), J. Hardin и J. Patterson (1979), поток состоит из 4 вихрей: двух положительных (вращающихся против часовой стрелки) и двух отрицательных [84, 92]. Это явление наблюдали в области чисел Рейнольдса (критерий перехода от ламинарного к турбулентному режимам течения) в диапазоне 50—4500/соответствующих числам, обнаруженным для 5—13-го ветвлений бронхиального дерева человека в момент умеренно сильного выдоха или вдоха.

Разветвление дыхательных путей в груди моделируется различными исследователями для оценки структурных детерминант в отражении и передаче звука. На основе исследований трахеобронхиального дерева предложено несколько морфометрических моделей, описывающих размеры и характер ветвления воздухоносных путей вплоть до альвеол. Большинство результатов получено с помощью этих моделей в результате теоретических исследований или в результате экспериментов, выполненных на физических моделях, сконструированных в соответствии с морфометрическими моделями [83].

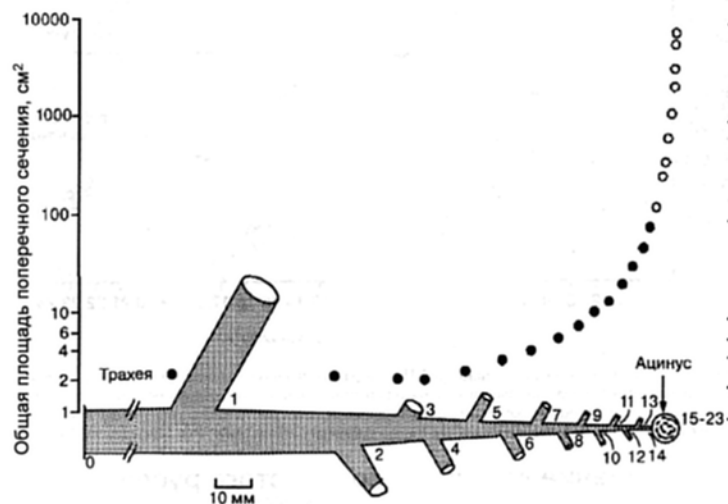


Рис. 5. Общая площадь поперечного сечения в зависимости от генерации воздухоносных путей.

Воздухоносные пути, как система дихотомически ветвящихся трубок, представляют собой довольно сложный путь для движения газа к газообменным зонам и обратно. Хотя диаметр каждой дочерней ветви меньше диаметра родительского воздухоносного пути, от которого она берет начало, общая площадь поперечного сечения каждой последующей генерации воздухоносных путей возрастает из-за значительного увеличения общего количества воздухоносных путей (**рис. 5**).

Диаметр отдельного воздухоносного пути уменьшается последовательно в каждой генерации (**рис. 6**). Диаметр воздухоносных путей от крупных бронхов до уровня терминальных бронхиол может быть предсказан, если известен диаметр трахеи.

Оценки чисел Рейнольдса по морфометрической модели Вейбеля показывают, что в трахее при спонтанном дыхании (поток 0,5 л/с) $Re \approx 2300$, и затем снижается при перемещении вниз по трахеобронхиальному дереву до 370 (в бронхах 5-го поколения) и много меньше 1 в альвеолярных ходах.

Предполагается, что 75% общего падения давления в ветвях с диаметром более 3 мм (от трахеи до 7-го поколения) вызвано входными эффектами, т.е. отрывом потока и формированием параболического профиля. Бо-

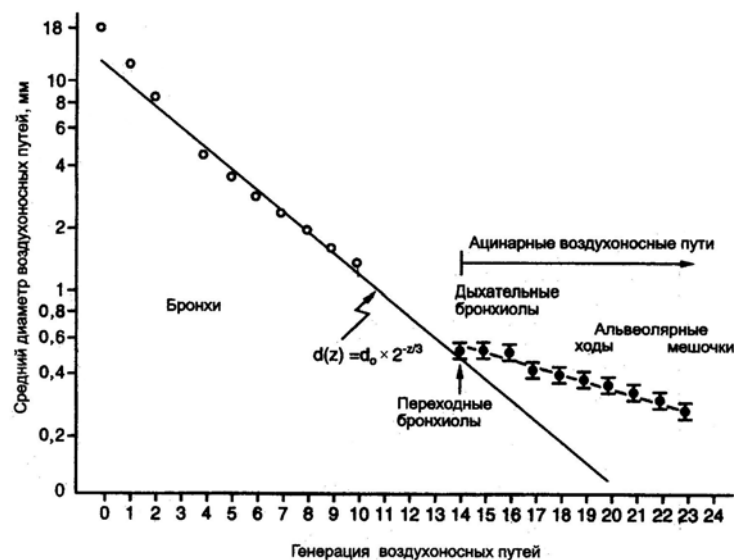


Рис. 6. Зависимость среднего диаметра воздухоносного пути от порядкового номера поколения.

более 80% всего перепада давления на трахеобронхиальном дереве происходит в крупных воздухоносных путях до 7-го поколения.

Объемная скорость газового потока в элементах трахеобронхиального дерева, которые можно рассматривать как трубку круглого сечения, определяется давлением и сопротивлением: объемная скорость газового потока в трубе определяется возбуждающим (силовым) фактором (давлением) и сопротивлением:

$$V=P/R$$

где: V — объемная скорость потока, P — движущее давление, R — сопротивление.

Респираторный тракт рассматривается как единая неригидная трубка, которая открыта в дистальном направлении к большому дыхательному объему с разветвлением на все более мелкие дыхательные пути, которые заканчиваются альвеолами. Такая концепция трубы предполагает, что вибрация стенки вызывает резонанс дыхательных путей с частотой около 650 Гц в подскладочном пространстве (измерялось у трахеостомированных пациентов). Стенки крупных дыхательных путей вибрируют в ответ на звук внутри

просвета трубки. При этом значительная часть энергии звука передается в паренхиме.

За последние 30 лет компьютеризированные методы записи и анализа респираторных звуков позволили перескочить через многие ограничения простой аускультации. Респираторный акустический анализ в настоящее время количественно оценивает легочные звуки и дает графическое представление, которое может быть использовано в диагностике и лечении больных с бронхолегочными заболеваниями. Компьютерные технологии дают новые возможности изучения акустических механизмов при различных клинических проявлениях. Европейским респираторным обществом в 2000 г. предложен проект CORSA (Computerized Respiratory Sound Analysis) для стандартизации компьютерного анализа респираторных звуков с вовлечением специалистов из разных стран, работающих в этом направлении [93]. Анализ публикаций показывает, что более 60% статей по компьютерной обработке акустических параметров касаются верхних дыхательных путей (кашель, храп, стридор, слип-апноэ), обструкции (свистящие хрипы) посвящено около 25% публикаций и остальные касаются других респираторных звуков (например, изменения голоса).

Запись звуков, возникающих в респираторной системе, чаще всего осуществляется с помощью контактных сенсоров, располагающихся около рта, на груди или в других местах, и реже — микрофона. Параллельно звукам записываются поток воздуха, изменения легочных объемов, внутригрудного давления, насыщение кислородом. Чаще используется один канал, но также используются два или множество каналов.

Глава 2. Методы функциональной диагностики бронхолегочных заболеваний у детей

Функциональная диагностика нарушений системы дыхания в настоящее время стала неотъемлемой частью пульмонологии в педиатрии (в том числе в неонатальном периоде). Детальное изучение функции органов дыхания необходимо для правильной постановки диагноза, как при ранних острых нарушениях, так и при хронических заболеваниях, выявления имеющихся функциональных резервов и назначения в соответствии с этим комплексных лечебных мероприятий, так и для объективной оценки и мониторингирования результатов лечения [1].

Выделяют 2 основных типа вентиляционной недостаточности как у взрослых, так и у детей: обструктивные и рестриктивные нарушения, нередко в сочетании.

Наибольшие трудности при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) возникают у детей первых лет жизни, так как они не способны выполнять необходимые при исследовании дыхательные маневры. Характеристика дыхательной недостаточности у этой категории пациентов обычно строится на оценке клинических симптомов и анализе данных газового состава крови. У детей старше 5 лет к распространенным методам исследования вентиляции легких относятся спирография, бодиплетизмография, пикфлоуметрия.

2.1. Сравнительная характеристика функциональных методов исследования респираторной системы

Спирография — метод графической регистрации изменений легочных объемов при выполнении естественных дыхательных движений и волевых форсированных дыхательных маневров [1]. Спирография позволяет получить ряд показателей, которые описывают вентиляцию легких (**рис. 7**). В первую очередь это статические объемы и емкости, которые характеризуют упругие свойства легких и грудной стенки, а также динамические показатели, которые определяют количество воздуха, вентилируемого через дыхательные пути во время вдоха и выдоха за единицу времени. Показатели определяют в режиме спокойного дыхания, а некоторые — при проведении форсированных дыхательных маневров.

Статические показатели определяют во время спокойного дыхания. Измеряют дыхательный объем (ДО) — средний объем воздуха, который боль-

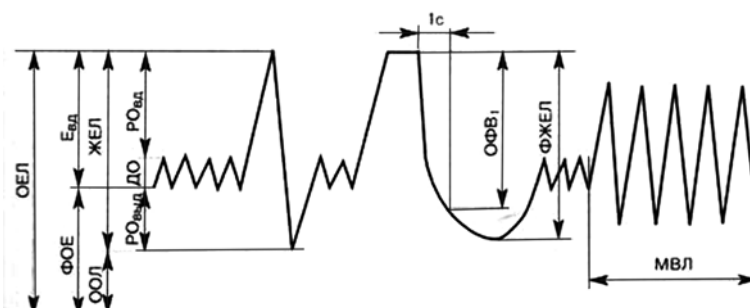


Рис. 7. Спирографическая кривая и показатели легочной вентиляции.

ной вдыхает и выдыхает во время обычного дыхания в состоянии покоя. ДО легких увеличивается с возрастом вместе с уменьшением частоты дыхания (табл. 5).

Таблица 5. Изменение величины дыхательного объема легких с возрастом

Возраст	Величина дыхательного объема (в мл)
Новорожденный	30—35
2—3 года	86—114
8—10 лет	170—230
14—15 лет	300—375
16—17 лет	400—420
Взрослый	450—500

В норме у взрослых он составляет в среднем 450—500 мл. Часть ДО, которая принимает участие в газообмене, называется альвеолярным объемом и в среднем равняется $\frac{2}{3}$ величины ДО. Остаток ($\frac{1}{3}$ величины ДО) составляет объем функционального мертвого пространства. После спокойного выдоха пациент максимально глубоко выдыхает — измеряется резервный объем выдоха (РОвыд). После спокойного вдоха делается максимально глубокий вдох — измеряется резервный объем вдоха (РОвд). При анализе статических показателей рассчитывается емкость вдоха (Евд) — сумма ДО и РОвд, которая характеризует способность легочной ткани к растяжению, а также жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — максимальный объем, который можно вдохнуть после максимально глубокого выдоха (сумма ДО, РОвд и РОвыд в норме составляет от 3000 до 5000 мл). Очень важно для получения правильного и воспроизводимого результата

осуществить специальный дыхательный маневр. После обычного спокойного дыхания делается максимально глубокий вдох, а затем — максимально резкий и длительный (для детей не менее 6 с) выдох. Так определяется форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — объем воздуха, который можно выдохнуть при форсированном выдохе после максимального вдоха (в норме составляет 70—80% ЖЕЛ). Как заключительный этап исследования проводится запись максимальной вентиляции легких (МВЛ) — максимального объема воздуха, который может быть провентирирован легкими за 1 мин. МВЛ характеризует функциональную способность аппарата внешнего дыхания и в норме составляет 50—180 л (рис. 7).

При анализе спирографической кривой, полученной в маневре с форсированным выдохом, измеряют определенные скоростные показатели (рис. 8): 1) объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) — объем воздуха, который выдыхается за первую секунду при максимально быстром выдохе (измеряется в мл и высчитывается в процентах к ФЖЕЛ); здоровые люди за первую секунду выдыхают не менее 70% ФЖЕЛ; 2) проба или индекс Тиффно — соотношение $ОФВ_1$ (мл)/ЖЕЛ (мл), умноженное на 100%; в норме составляет не менее 70—75%; 3) максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75}$), оставшейся в легких; 4) максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$), оставшейся в легких; 5) максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25% ФЖЕЛ ($МОС_{25}$), оставшейся в легких; 6) средняя объемная скорость форсированного выдоха, вычисленная в интервале измерения от 25 до 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$).

Все показатели легочной вентиляции изменчивы. Они зависят от пола, возраста, веса, роста, положения тела, состояния нервной системы больного и прочих факторов. Поэтому для правильной оценки функционального состояния легочной вентиляции абсолютное значение того или иного показателя является недостаточным. Необходимо сопоставлять полученные абсолютные показатели с соответствующими величинами у здорового человека того же возраста, роста, веса и пола в процентах по отношению к должному показателю. Патологическими считаются отклонения, превышающие 15—20% от величины должного показателя.

Результаты исследования отражаются кривой «поток—объем» в абсолютных значениях и в процентах к должным величинам. При этом на оси

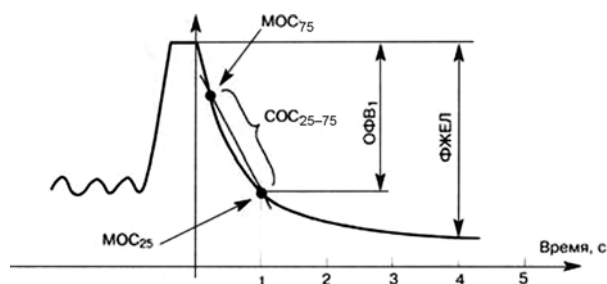


Рис. 8. Спирографическая кривая, полученная в маневре форсированного выдоха. Расчет показателей $ОФВ_1$ и $СОС_{25-75}$.

абсцисс откладывается $ФЖЕЛ$ (объем воздуха), а на оси ординат — поток воздуха, измеряемый в литрах в секунду (л/с).

Петля «поток—объем» представляет собой первую производную классической спирограммы. Хотя кривая «поток—объем» содержит в основном ту же информацию, что и классическая спирограмма, наглядность соотношения между потоком и объемом позволяет глубоко проникнуть в функциональные характеристики как верхних, так и нижних дыхательных путей. Оценка изменений скоростных спирографических показателей осуществляется по степени их отклонения от должной величины. Как правило, за нижнюю границу нормы принимается значение показателя потока, что составляет 60% от должного уровня.

Пробы с бронхолитиками применяют для диагностики бронхиального спазма, обратимости бронхоспазма, для мониторинга бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой во все периоды болезни и контроля терапии.

Существенной положительной динамикой у детей обычно считается повышение $ОФВ_1$ на 12% и более от исходного при одновременном повышении $ФЖЕЛ$ или такое же повышение $ФЖЕЛ$, если $ОФВ_1$ не понизился [1].

При **бодиплетизмографии** пациента помещают в специально оборудованную кабину, исключая контакт с внешней средой. Через загубник пациент присоединяется к дыхательному мешку и ему проводят измерение легочных объемов [51]. Пациент выполняет дыхательные маневры — вдох, выдох различной глубины и мощности, задержку дыхания. Оценивают общее эффективное бронхиальное сопротивление, эффективное

бронхиальное сопротивление по фазам дыхательного цикла, внутригрудной объем, бронхиальную проводимость, бронхиальное сопротивление по ламинарной составляющей, петля поток—объем, ЖЕЛ, ОФВ₁, определяют индекс бронхообструктивного синдрома (БОС). Но так как дыхательные маневры при спирографии и бодиплетизмографии требуют сотрудничества пациента, проведение этих исследований у детей возможно не раньше 5—6-летнего возраста. Также необходимо учитывать тот факт, что форсированный выдох является функциональной нагрузкой при проведении спирографии, которая может вызвать бронхоспазм, поэтому между попытками необходимо выдерживать паузы. Но даже в этих условиях редко, но можно наблюдать так называемую обструкцию от спирометрии, когда с каждым последующим маневром наблюдается уменьшение площади под кривой и соответственно снижение регистрируемых показателей [49, 50]. Описаны способы применения спирографии у детей 3—6-летнего возраста с использованием специальных игровых программ, однако отмечается, что даже в этом случае только 50% детей способны выполнить предложенные тесты.

Капнография (измерение количества выдыхаемого углекислого газа) начала развиваться с появлением малоинерционных приборов в конце 50-х годов. Поскольку прибор малоинерционный, он регистрирует весь процесс выведения углекислого газа из легких — сначала из дыхательных путей, где остается атмосферный газ от предыдущего вдоха, т.е. из мертвого пространства, затем из альвеол. Таким образом, капнограмма является как бы «зеркалом» вентиляционного процесса в легких. Этот метод функциональной диагностики используется в сочетании с пульсоксиметрией и эхокардиографией [53].

На основе спирографии предложена техника кратковременных прерываний (Rint). Техника эта не нова, и интерес к ней снизился в 70-х годах XX века, когда было обнаружено, что показатели Rint отличаются от показателей сопротивления дыхательных путей «золотого стандарта», полученных плетизмографом [32, 39]. Интерес возобновился в 80-е годы после усовершенствования технических аспектов измерений. При этой технике необходимо использование игровых программ для исследования функции дыхания у детей в возрасте от 2—3 лет. Однако ряд авторов отмечают, что этот метод малоинформативен для выявления одышки у детей и может использоваться только в качестве дополнительного метода диагностики.

Импульсная осциллометрия (ИО) — один из методов оценки проходимости дыхательных путей на основе измерения различных видов бронхиального сопротивления [42]. Техника осцилляции лежит в основе двух методов измерения сопротивления дыхательных путей — техники форсированной осцилляции (ТФО) и системы импульсной осцилляции (СИО). В основе методов ТФО и СИО лежит соотношение между волнами давления (например, звуковыми волнами), воздействующими на дыхательную систему извне, и результирующей реакцией в форме воздушного потока. Результаты оценки чувствительности дыхательных путей 5-летних детей на метахолин показали, что ТФО не надежна, так как результаты измерений были противоречивы. Отмечается, что определение резистентности дыхательных путей ТФО не имеет клинического преимущества перед спирографией.

Системы осцилляции, в целом, больше по габаритам и стоимости в сравнении с системами прерывания, а их работа требует большей технической подготовки. Система ТФО применима для изучения различий между группами, но, как и в случае с Rint, их повторное использование в течение нескольких дней не очень подходит для мониторингирования течения заболевания. Техника осцилляции нуждается в стандартизации для использования у взрослых и детей.

ИО — неинвазивный метод определения общего дыхательного сопротивления и его компонентов, проводимый при спокойном дыхании пациента, кратковременный и не требующий активного сотрудничества [28, 64].

Метод форсированных осцилляций впервые был описан группой исследователей во главе с A. Dubois в 1956 г. и основывается на изучении параметров осцилляторного потока, подаваемого в дыхательные пути испытуемого внешним генератором [75]. ИО является модификацией метода форсированных осцилляций и позволяет измерять сопротивление воздушному потоку. Сопротивление определяют как отношение градиента между атмосферным давлением и давлением в альвеолах к воздушному потоку. Измерение сопротивления позволяет оценить работу дыхания. При ИО в дыхательные пути подается поток воздуха с навязанными осцилляциями (используется диапазон частот от 5 до 35 Гц), а измеряется давление и поток выдыхаемого воздуха. Частота навязанных осцилляций гораздо выше, чем частота дыхания пациента. Математический анализ позволяет выделить отраженные колебания, рассчитать общее сопротивление и определить частотную зависимость фрикционного сопротивле-

ния и реактанса. Параметры ИО имеют невысокую воспроизводимость и достаточно широкий диапазон нормальных значений. Колебания щек, стенок глотки и гортани могут приводить к некорректному измерению сопротивления; при снижении эластичности грудной клетки или легких может иметь место занижение истинной величины сопротивления. ИО отличается от метода форсированных осцилляций способом создания осцилляции: в методе форсированных осцилляций громкоговорителем создается «pseudorandomnoise» (смесь нескольких волн синусоидальной формы), а в ИО осцилляции генерируются из прямоугольного электрического импульса. Это техническое отличие имеет значение при обработке данных, поэтому ИО подобна, но не идентична методу форсированных осцилляций [85].

Исследование бронхиальной гиперреактивности с бронхоконстрикторами (ацетилхолином, метахолином, гистамином) следует проводить лишь при наличии специально обученного персонала и оснащении кабинета всем необходимым для ликвидации индуцированного бронхоспазма, при исходных показателях ФВД без существенных отклонений от нормы. Данный метод помогает выявить участие бронхиальной гиперреактивности в патогенезе бронхиальной обструкции [36].

Для обнаружения постнагрузочного бронхоспазма (ПНБ) проводят **тесты с физической нагрузкой** [36]. ПНБ определяется по снижению $ОФВ_1$ после физической нагрузки, дозированной с использованием велоэргометра, беговой дорожки или свободного бега в течение 6 мин. Используется также велоэргоспирометрия с дозированным возрастанием физической нагрузки. Метод не применяется при наличии бронхообструкции и сложен для детей до 6 лет.

Дискутабельно, какое снижение $ОФВ_1$ считать за диагностически значимое. В практике это 12% и более от должествующей нормы, однако и более низкие цифры (8—10%) нельзя не учитывать.

2.2. Акустические методы диагностики заболеваний легких

Р. Лаэннек изобрел стетоскоп в 1816 г., в 1819 г. опубликовал трактат об аускультации. Методы исследования легких на основе аускультации стали активно развиваться с 50-х годов XIX века, когда появились методы и приборы для регистрации и обработки акустических сигналов. Новые методы исследования позволили объективно оценивать легочные звуки во времени

и в различных частотных диапазонах. Было выявлено, что трахеобронхиальные звуки различаются более высокочастотными амплитудными колебаниями по сравнению с везикулярными легочными звуками. В предположении о взаимной маскировке акустических сигналов воздушного (по просвету дыхательных путей) и структурного (по тканям) проведения предложена акустическая модель распространения дыхательных звуков в респираторном тракте. Учеными предложены различные методы регистрации дыхательных шумов с помощью датчиков, расположенных на грудной клетке. Один из них — *билатеральная бронхофонография* [41]. Отечественные исследователи для выявления локальных участков нарушения пневматизации легочной ткани предложили проекционное картирование выявляемых сигналов соответственно локализации записанных шумов. Число исследований невелико, и они проведены на взрослых добровольцах. У детей данные исследования не проводились. Проведение звука по тканям грудной клетки находится в большой зависимости от толщины мышечной, жировой и костной ткани, от воздухонаполнения легких.

Изучался также метод исследования легких на основе разделения воздушной и структурной составляющих проведения голосовых звуков на стенку грудной клетки — *комбинированная бронхофонография* [35]. В группе здоровых не выявлено достоверной разницы между величинами этих параметров над верхними и нижними отделами легких, различными вертикальными топографическими линиями одного легкого, а также над правым и левым легкими.

Эмиссионная акустическая томография источников дополнительных дыхательных шумов предложена для выявления локальных изменений в легких [32].

Разработана акустическая модель, которая позволяет оценить удаление источника сухих хрипов от поверхности грудной клетки [33]. Очень близкое расположение до источников свистящих хрипов с различными частотами может трактоваться как наличие в одном и том же месте грудной клетки нарушений проходимости дыхательных путей, которые в зависимости от фазы выдоха дают вариацию частот колебаний зоны смыкания стенок дыхательных путей.

Метод акустической интенсиметрии предложен для разделения спектральных составляющих воздушного и структурного проведения голоса и дыхательных шумов на грудную стенку [34]. Метод заключается в регистра-

ции и анализе голосовых и дыхательных звуков, воспринимаемых синхронно акселерометром и микрофоном, которые размещены на стенке грудной клетки. Обработка откликов акустических датчиков, перемещаемых по точкам на поверхности грудной стенки, позволяет создать объективное «акустическое изображение», с учетом разделения воздушного (по воздушным каналам легких) и структурного (по тканям легких) механизмов проведения.

Составляющие воздушного проведения голоса в норме находились в диапазоне частот от 100 до 300 Гц в нижних отделах легких и от 100 до 150—200 Гц в верхних. Над участками с патологическими отклонениями наблюдалось замещение составляющих воздушного проведения структурными над участками легких со сниженной локальной вентиляцией. При осуществлении способа проводят синхронную запись колебаний поверхности грудной клетки двумя датчиками, один из которых записывает колебательное смещение, а другой — динамическую силу на поверхности грудной клетки [30].

Метод сравнения амплитуд респираторных резонансов при исследовании перкуссии и бронхофонии применяется для оценки состояния паренхимы легкого и приводящих дыхательных путей бронхиального дерева. Этот метод использовался для выявления пневмоний по объективным характеристикам перкуторных звуков [3]. Акустический датчик удерживается врачом на стенке грудной клетки вблизи от точки перкуторного удара. Вычислялся спектр сигнала, определялись амплитуды в децибелах и их разность у больных пневмонией.

Следует отметить, что спектр звука отличается при прохождении по воздуху либо через ткани тела. В последнем случае происходит существенное подавление высоких частот в спектре звука, начиная с частот 3—4 кГц и выше, что усложняет оценку характеристик паттерна дыхания.

Трахеофонография — выявление нарушений бронхиальной проходимости на основе анализа трахеальных шумов форсированного выдоха [31]. Датчик накладывается на трахею. В начале форсированного выдоха выделяются шумы турбулентного потока с широкополосными спектральными пиками в областях частот около 200 Гц (трахея) и 300—400 Гц (главные бронхи). При развитии сопровождающего форсированный выдох функционального экспираторного стеноза наблюдается свист форсированного выдоха (механизмом предположительно является срыв вихрей) в виде «дорожки»

мощных узкополосных спектральных пиков в диапазоне частот 400—600 Гц. Удаётся различать низкочастотные «дорожки» (ниже примерно 100 Гц), среднечастотные — (100—400 Гц), высокочастотные (более 600—700 Гц) в конце выдоха, в начале выдоха или на всей протяженности форсированного выдоха.

Предлагаются также методы анализа звуковых характеристик кашля. *Туссография* позволяет на основе анализа звука кашлевого толчка оценить изменения, которые возникают при кашле [46]. С помощью эпигастрального пьезоэлектрического датчика — акселерометра и микрофона, кашель записывается при одновременном поступлении сигнала от микрофона и датчика. На гистограмме кашля (туссограмме) по оси ординат отсчитывается количество кашлевых толчков, по оси абсцисс — время в часах. По результатам туссографии можно судить о частоте, интенсивности кашля и его распределении во времени. Применение туссографии актуально для экспертизы кашля, оценки эффекта противокашлевой терапии и в научных целях, однако этот метод не применялся у детей раннего возраста, так как сила кашлевого толчка у детей раннего возраста значительно слабее, чем у детей старшего возраста. Также этот метод не информативен для выявления обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции.

При *спектральной туссофонобарографии* сначала проводят регистрацию аналоговых записей, характеризующих зависимость амплитуды звука кашля от времени. Затем сигналы подвергают цифровой обработке с помощью быстрого преобразования Фурье (БПФ), в результате чего получают модель звука кашля (спектральную туссофонобарограмму), отражающую связь энергии звука кашля, частоты и времени [26, 52].

Акустический метод измерения расходов газов применяется для оценки функционального состояния дыхательной системы. Использование акустического спирометра позволяет получать информацию о спектральном составе выдоха для диагностики состояния дыхательных путей [62, 67].

Глава 3. Компьютерный диагностический комплекс — компьютерная бронхофонография

В России исследования по созданию прибора, в основе работы которого лежит компьютерный анализ паттерна дыхания (В.С. Малышев, А.К. Макаров) для оценки функции внешнего дыхания, начаты в лаборатории МЭИ в 1976 г. В 1982 г по инициативе проф. С.Ю. Каганова были инициированы клинические исследования акустических характеристик дыхательных шумов при бронхолегочной патологии, положившие начало развитию метода КБФГ. КБФГ регистрирует специфические акустические феномены, возникающие при дыхании, с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широком диапазоне частот, включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. Метод дает визуальную и количественную характеристику дыхательных шумов в целом и дифференцированно в различных частотных диапазонах. Анализ респираторных звуков существенно дополняет и объективизирует информацию для клинического использования, чем только аускультация. Исследование акустических свойств респираторной системы позволяет существенно улучшить диагностику, скрининг и мониторинг респираторных заболеваний, особенно у детей раннего возраста и пациентов, имеющих трудности в выполнении спирометрии. КБФГ значительно расширяет возможности оценки функции внешнего дыхания у детей.

3.1. Теоретические основы КБФГ

В основе бронхофонографии лежит анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра воздухопроводных путей бронхов вследствие увеличения ригидности стенок бронхов или уменьшения внутреннего диаметра бронхов. В сочетании с бифуркацией указанные изменения воздухопроводных путей приводят к образованию турбулентных воздушных потоков и, как следствие, к образованию низко- и высокочастотных акустических феноменов, регистрируемых при сканировании акта дыхания.

Чувствительность и специфичность метода оценивались с использованием математического аппарата искусственных нейронных сетей. Количе-

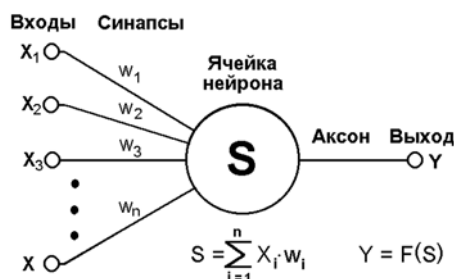


Рис. 9. Схема технического нейрона.

ственная и графическая оценка анализируемых параметров позволили оценить качество диагностической процедуры [21, 22].

Искусственные нейросети (ИНС), состоящие из искусственных нейронов (рис. 9), используются при решении задач, в которых отсутствует алгоритм или не известны принципы решения, при неполных, зашумленных или противоречивых данных, но накоплено достаточное количество практических примеров.

Работоспособность нейронных сетей в режиме обучения и опытной эксплуатации проводилась по результатам регистрации 354 паттернов дыхания на базе Центра профессиональной патологии Института медицины труда Москвы, Университетской детской клинической больницы им. И.М. Сеченова и кафедры инженерной экологии и охраны труда Московского энергетического института (Технического университета) при помощи КДК Паттерн [6].

Было выбрано семь векторов в n -мерном пространстве, отражающих состояние респираторного цикла: работа дыхания в диапазонах: 0,2—1,2 кГц; 1,2—5,0 кГц; 5,0—12,6 кГц; 1,2—12,6 кГц (абсолютные величины) и коэффициенты k_1 , k_2 , k_3 , отражающие значение работы дыхания в относительных величинах.

Для поиска оптимальной конфигурации выполнялось тестирование нескольких типов ИНС — многослойных нейронных сетей (MLP), сетей радиально-базисных функций (RBF) и вероятностных нейронных сетей (PNN). Использовался метод перекрестного тестирования. Ошибка сети на одном примере определялась после того, как она обучалась на всех остальных примерах (кросс-тестирование). Моделирование ИНС производилось

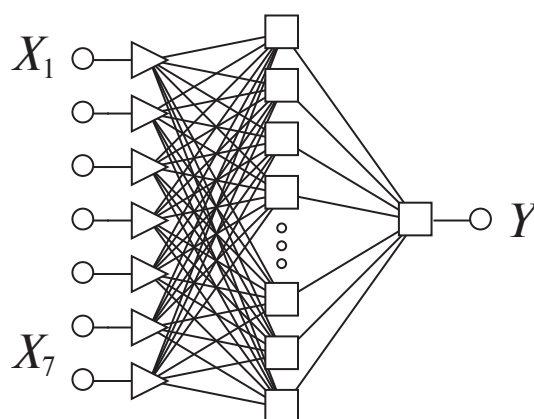


Рис. 10. Структура многослойного персептрона с семью входами, двенадцатью нейронами в скрытом слое и одним нейроном выходного слоя.

с использованием программного обеспечения Statistica Neural Networks. Сеть оценивалась по сумме ошибок во всех примерах.

Среди рассмотренных ИНС была выбрана модель с наибольшей достоверностью — многослойный персептрон. Этот вид нейронных сетей для задач классификации представляет собой сеть, состоящую из нескольких последовательно соединенных слоев формальных нейронов, в которой связанные между собой нейроны (узлы сети) объединены в несколько слоев (рис. 10) [21, 86].

Чувствительность и специфичность определялись по математической модели, основанной на принципах логистической регрессии (ROC-анализ).

ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Параметры, оцениваемые с помощью КБФГ: колебания по частотным диапазонам, входящим в общий диапазон сканирования, размах колебаний, АКРД.

В отношении КБФГ получены следующие выводы: метод КБФГ является высокочувствительным (чувствительность 1,0 при $p < 0,05$ при уровне значимости $\alpha = 0,01$), т.е. проявляется в максимальном предотвращении пропуска отрицательных фактов функционального состояния и высокоспецифичным (специфичность 90,9%), т.е. устанавливает только истинные факты нарушения функционального состояния [5].

3.2. Математическая модель обработки акустического сигнала

Зарегистрированный временной акустический сигнал, содержащий случайным образом проявляющийся специфический акустический феномен, обрабатывается по алгоритму БПФ (рис. 11).

Преобразование Фурье может использоваться как для непрерывных функций времени, так и для дискретных. В последнем случае оно называется дискретным преобразованием Фурье.

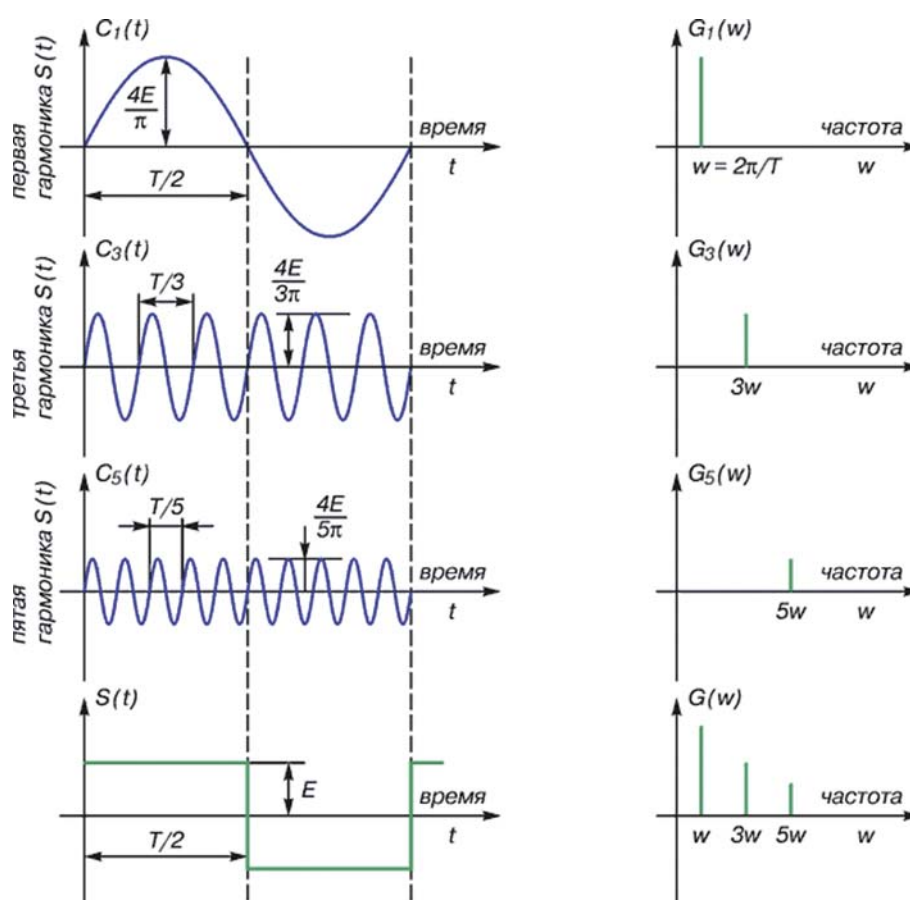


Рис. 11. Представление прямоугольного импульса суммой гармонических составляющих.

Нижняя часть рисунка — иллюстрация одного из основных принципов преобразования Фурье — спектр суммарной функции времени, который равен сумме спектров ее гармонических составляющих.

Для получения дискретной функции времени надо подвергнуть процессу дискретизации непрерывную функцию времени с выделением отдельных значений из непрерывной функции, выстраивая дискретную функцию времени (**рис. 12**). Период одного цикла его работы T_d называется «периодом дискретизации», или «интервалом дискретности».

С учетом недостаточной стационарности дыхательных шумов в качестве основного средства представления спектрального сигнала используется рельефный спектр шумового процесса, который позволяет разбить всю реализацию на квазистационарные участки выборки — 4 блока по 25 мгновенных спектров. Для спектрального преобразования сигналов на каждом из участков в соответствии с результатами сравнительного анализа и был применен алгоритм БПФ, как наиболее просто осуществимого и имеющего достаточную точность.

Представленный подход позволяет заключить, что мгновенный спектр отображается приращением, получаемым текущим спектром за промежуток времени T .

Имея в виду получение численной оценки спектральной плотности реализации случайного процесса — специфического акустического феномена, возникающего при респираторном цикле, следует использовать метод,

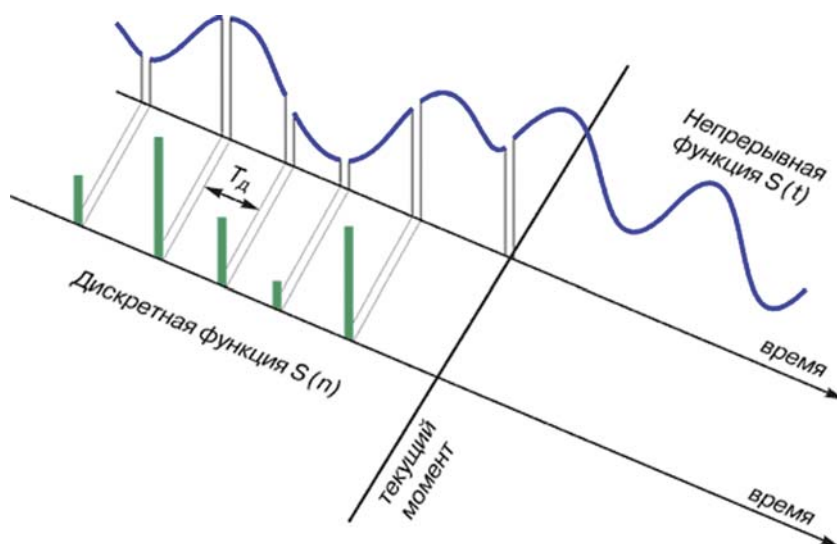


Рис. 12. Дискретное представление непрерывной функции.

предусматривающий использование процедуры преобразования Фурье некоторых статистических характеристик [61].

Статистический спектр можно выразить через текущий спектр реализации случайного процесса, а затем составить выражение для энергии (работы) этого случайного процесса, расходуемой за время T :

$$W_T = \int_0^T f^2(t) dt,$$

где $f(t)$ — реализация случайного процесса (паттерна дыхания).

Методика спектрального анализа позволяет разложить паттерн дыхания на составляющие его гармоники и количественно оценить вклад каждой из них. В аппаратном отношении метод завершается построением спектрограммы и расчетом площади спектра в выделенных частотных диапазонах. При этом по оси абсцисс откладывается частота (Гц), а по оси ординат — амплитуда волн (сек²/Гц). Чем выше представленность определенной частоты, тем выше магнитуа соответствующего этой частоте участка паттерна дыхания. Паттерн обычно представлен целым спектром частот различной степени выраженности. Поэтому графически паттерн выглядит как множество пиков различной магнитуды. Затем производится сравнение вклада каждого диапазона сигнала в формирование паттерна. Для этого проводится оценка площади графика под кривой паттерна в определенных частотных диапазонах.

Этот метод позволяет проводить диагностику, накапливать информацию, проводить количественный анализ наиболее значимых для диагностики и планирования лекарственной терапии параметров. Использование метода КБФГ, очевидно, обеспечивает получение интегральной количественной оценки состояния бронхолегочной системы.

Паттерны одного и того же пациента, снятые с помощью разной аппаратуры, могут отличаться, хотя тембр звука дыхания остается узнаваем из-за его характерных обертонов и хрипов.

Какие факторы влияют на возникновение погрешностей регистрации? Форма загубника, расположение микрофона относительно источника звука — внутри рта или снаружи, зажат нос при замерах или нет, состояние пациента — спокойное или возбужденное. Это то, что видит врач. Но еще есть другие источники погрешностей — амплитудно-частотная характеристика микрофона и тракта усиления, настройка громкости звукозаписи, настройка

громкости микрофона в микшере, положение ручки усиления, опциональные настройки звуковой карты — подавление эффекта эха, подавление шума, внешняя зашумленность (например, работа холодильника в соседней комнате при открытой двери). Влияние этих источников можно контролировать и перед проведением замеров, и во время их, прослушивая трек звукозаписи.

Погрешность определения характеристик паттерна дыхания зависит еще и от того, спокойно ли дышит пациент или старается дышать сильнее или слабее при замерах (**рис. 13**). При этом изменяется не только амплитуда

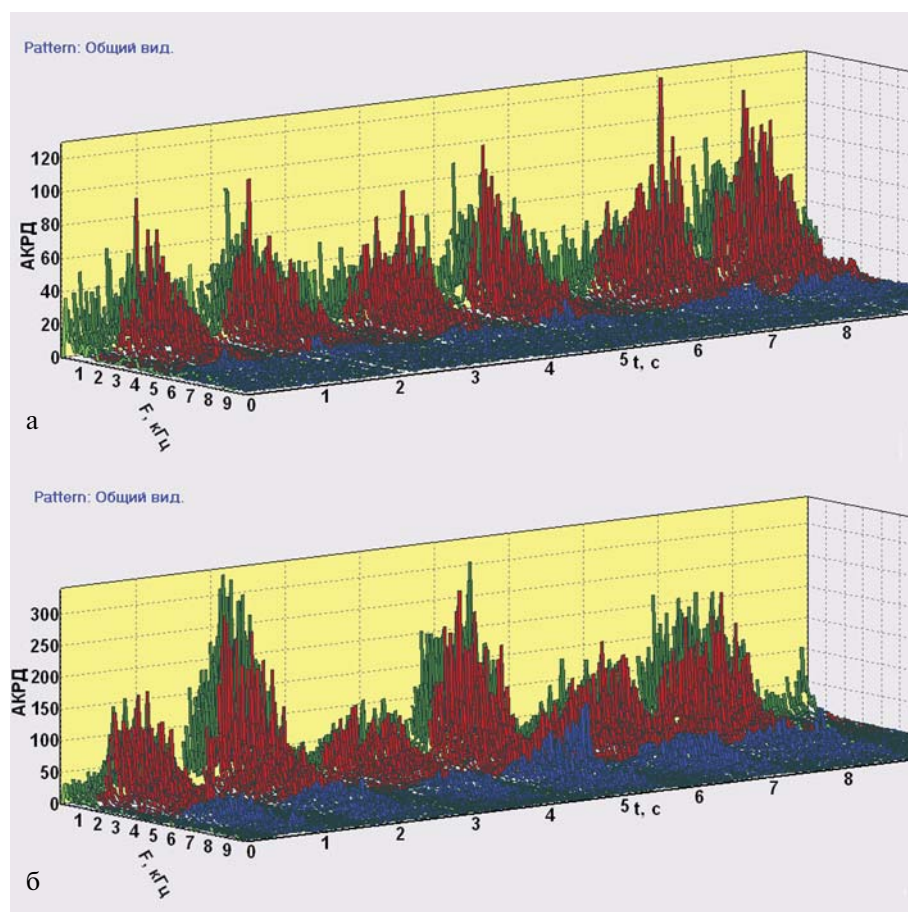


Рис. 13. Вид паттерна дыхания одного пациента при изменении интенсивности дыхания.

а — тихое (АКРД до 300 мкДж — ось X), б — интенсивное (АКРД до 120 мкДж — ось X).

спектральных составляющих, но и перераспределении энергии в спектре. Это связано как с более сильным «звучанием» основного потока воздуха (низкочастотный диапазон), так и изменением состояния источника шума в бронхолегочной системе пациента.

Регистрация паттерна дыхания пациента — сложный процесс со многими особенностями и факторами, непонимание которых может привести к возникновению погрешностей замеров и расчетов, которые неизбежно повлияют на достоверность и вариабельность результатов обследования.

Построение любого вида моделей в обязательном порядке должно опираться на реальные данные. Получение таких данных предполагает постановку и реализацию соответствующего эксперимента.

Очевидно, что любое заболевание представляет собой процесс, развивающийся во времени. Исследование бронхолегочных заболеваний, т.е. заболеваний, которые связаны, по крайней мере, на определенных этапах, с акустическим проявлением некоторых симптомов (кашель, хрипы при дыхании), с помощью КБФГ в целом предполагает проведение анализа респираторного цикла, представленного фазами вдоха, выдоха и временной паузой между последними.

В общем случае формируется некоторая динамическая поверхность переходных состояний, под которой следует понимать поверхность, состоящую из областей изменений контролируемых (измеряемых) параметров. Тогда проекция какой-либо образующей поверхности состояний, но принадлежащей области, включающей проявление патологических симптомов, на координатную ось формирует специфическую зону, которая получила название зоны диагностических признаков. По расположению диагностических признаков (при условии, что эти признаки установлены) делается вывод о принадлежности наблюдаемых состояний к некоторой нозологической форме патологии дыхательных путей.

Однако при оценке состояний следует учитывать нечеткость интерпретаций субъективных суждений врача относительно характера и степени выраженности изменений (достоверных диагностических признаков) [29].

Представляет особый интерес существование множества вариантов переходных состояний, что допускает, в свою очередь, предположение о случайной природе формирования поверхности состояния. Паттерны, в определенном смысле, — дискретные совокупности, определяемые перечнем признаков (симптомов) и отличающиеся друг от друга частотой проявления

этих признаков. В смысле границ отдельных состояний они сродни кластерам. Следовательно, паттерны могут рассматриваться как отображение респираторного цикла. С этой точки зрения паттерны являются интегральной оценкой состояния бронхолегочной системы и могут выполнять функции дополнительного маркера определенной нозологии.

Процедура регистрации респираторного цикла — паттерна, обработки результатов регистрации и представление последних носит название метода КБФГ.

Конечным результатом применения любой схемы эксперимента к биосистеме является ряд измеренных с определенной точностью значений показателя. Такой ряд и является тем исходным информационным массивом, анализируя который можно определить общие свойства биосистемы по отношению к данному показателю (показателям) в данные моменты времени при данных состоянии биосистемы и условиях окружающей среды.

Формирование паттерна (бронхофонограммы) предполагает обработку по определенному алгоритму результатов регистрации респираторного цикла, включающего акустические специфические феномены, сопровождающие этот респираторный цикл. Измерения некоторого показателя (акустических шумов, возникающих при дыхании) характеризующего состояние дыхательной системы определенного пациента могут проводиться и для группы пациентов, и для того же пациента, но в разные моменты времени.

Результаты сканирования показывают, что из респираторных звуков может быть собрано значительно больше информации для клинического использования, чем только при аускультации. Данные бронхофонографии могут быть интерпретированы, используя новые акустические перспективы. Такая реализация стимулирует исследование акустических свойств респираторной системы для улучшения диагностики, скрининга и мониторинга респираторных заболеваний.

3.3. Аппаратная часть компьютерного диагностического комплекса

Диагностический комплекс регистрирует дыхательные шумы с целью обнаружения специфических акустических феноменов, возникающих при заболеваниях бронхолегочной системы, производит обработку с помощью персонального компьютера полученных данных и отображает результаты обработки на экране дисплея в виде семейства кривых (**рис. 14**).

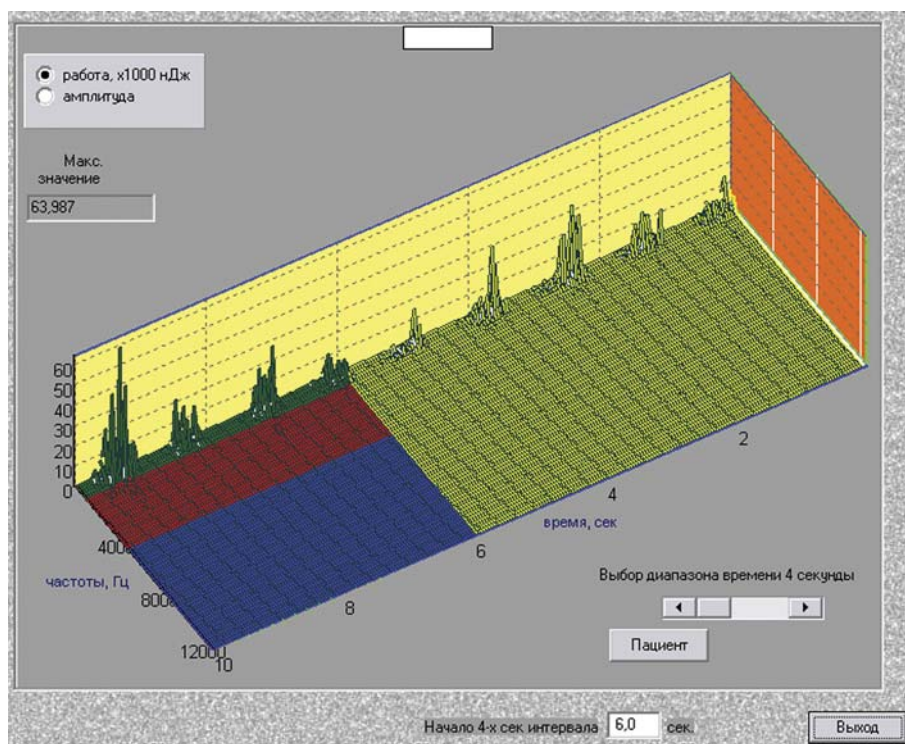


Рис. 14. Трехмерная бронхофонограмма (паттерн). Вариант нормы.

Выделен 4-секундный интервал, в котором зеленым обозначен низкочастотный (0,2—1,2 кГц), красным — среднечастотный (1,2—5 кГц) и синим — высокочастотный (>5 кГц) диапазоны.

Регистрация специфических акустических феноменов, проявляющихся дыхательными шумами, осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот, включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. Набор специальных фильтров предназначен для формирования частотного спектра, содержащего полезную информацию о специфических акустических феноменах. С целью исключения кардиальных шумов и их маскирующего влияния, сканирование и запись респираторного цикла производится в частотном диапазоне от 200 до 12 600 Гц.

Блок фильтров и управления

Блок фильтров и управления представляет собой отдельное настольное переносное изделие, связанное с ноутбуком через разъем USB.

Блок фильтров и управления позволяет в пределах технических характеристик:

— устанавливать желаемые частотные диапазоны регистрации с помощью переключателя частотных диапазонов на три положения:

— F1 — от 200 до 12600 Гц,

— F2—от 200 до 5000 Гц,

— F3—от 5000 до 12600 Гц;

— устанавливать уровень сигнала по световому индикатору уровня сигнала с линейным выходом;

— проводить плавную регулировку уровня сигнала на выходе «НАУШНИКИ» с целью акустического контроля процедуры регистрации.

Программное обеспечение реализовано в среде Delphi на платформе IBMPC и работает под управлением операционных систем MS Windows не ниже 98.

Исследования проводятся с помощью микрофонных датчиков.

На микрофонный датчик устанавливается загубник, предназначенный для направления воздушного респираторного потока в блок фильтров и управления с целью формирования электрического сигнала с дальнейшей обработкой компьютерной программой и отображением результатов компьютерной обработки данных сканирования на экране компьютера.

В частотном диапазоне от 200 до 12600 Гц выделяются три зоны частотного спектра: от 200 до 1200 (низкочастотный диапазон), 1200—5000 (средние частоты), >5000 Гц (высокочастотный диапазон) (**рис. 12—14**). С помощью комплекса оценивается интенсивность акустических параметров работы дыхания, связанная с усилением турбулентности воздушных потоков по респираторному тракту, так называемый АКРД, измеряемый в мкДж ($\times 1000$ нДж).

С помощью компьютерной программы АКРД рассчитывается как площадь под кривыми, отображающими дыхательные шумы. Исследование проводится в течение 10 с при спокойном дыхании пациента. Записывается от 4 до 10 респираторных циклов. Исследования в последние десятилетия позволили сформировать опорные показатели в высоко-, средне- и низкочастотном частотных диапазонах. Показаны возможности бронхофонографии в исследовании функции легких у детей первых лет жизни, начиная с периода новорожденности, диагностические возможности КБФГ у детей с обструктивными нарушениями, мониторинг функции дыхания у детей с бронхиальной астмой (**рис. 15—17**).

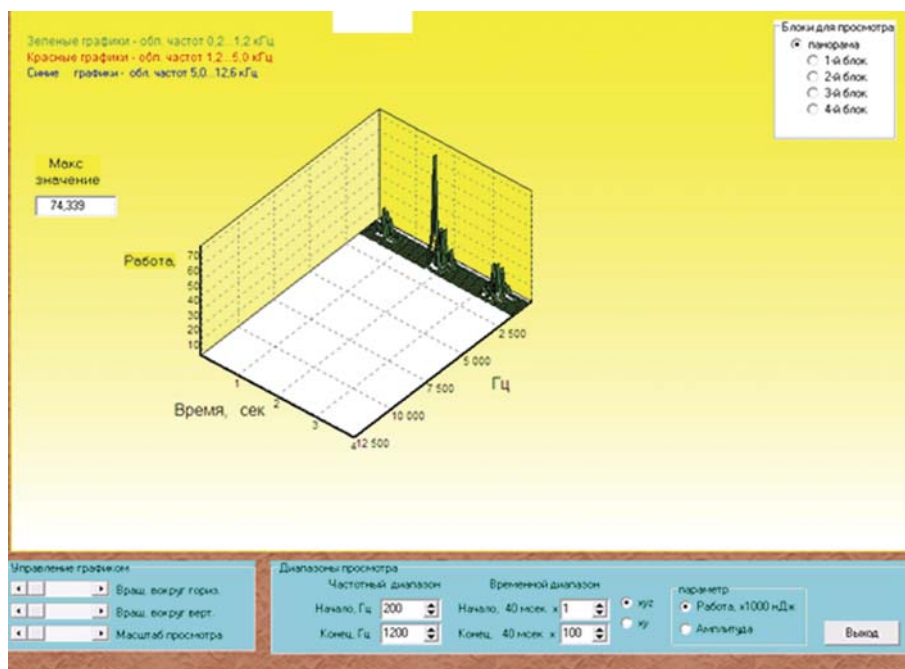


Рис. 15. КБФ-грамма у ребенка 5 лет с острым бронхитом, ринитом.

Выделена зона с высокими осцилляциями в низкочастотном диапазоне (0,2—1,2 кГц) (АКРД до 30 мкДж).

Возможно представление интенсивности акустического феномена дыхания в относительных единицах — коэффициентах: K_1 — отношение суммарных данных по акустической работе в среднем и высокочастотном диапазоне к АКРД в низкочастотном диапазоне, K_2 — отношение данных по акустической работе в высокочастотном диапазоне к АКРД в низкочастотном диапазоне, K_3 — отношение данных по акустической работе в средне-частотном диапазоне к АКРД в низкочастотном диапазоне.

3.4. Программа Паттерн

Программное обеспечение (ПО) Паттерн предназначено для количественного и качественного анализа результатов регистрации специфических акустических феноменов — паттернов респираторного цикла.

ПО Паттерн позволяет проводить следующие процедуры:

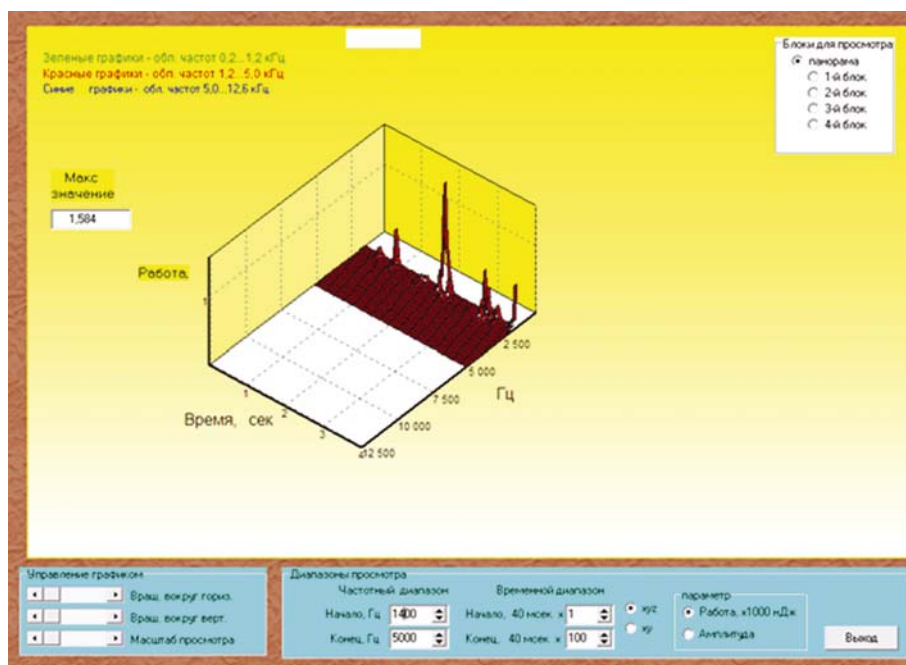


Рис. 16. КБФ-грамма у ребенка 5 лет с острым бронхитом с непостоянными сухими и влажными хрипами.

Выделена зона с высокими оцилляциями в среднечастотном диапазоне (1,2—5,0 кГц).

1. Получать отображение всех блоков, формирующих акустический портрет респираторного цикла для проведения детального количественного анализа отдельных мгновенных реализаций паттерна (мгновенных спектров).

2. Получать интегральные количественные характеристики паттерна — акустическую работу, под которой понимается энергетическое представление специфических акустических феноменов, возникающих за респираторный цикл.

3. Проводить сравнительный количественный анализ эффективности терапевтических мероприятий путем сравнения паттернов до и после применения лекарственных форм.

4. Проводить сравнение двух паттернов,

Запуск программы осуществляется инициализацией соответствующего файла. На экране монитора появляется главное окно программы. Оно со-

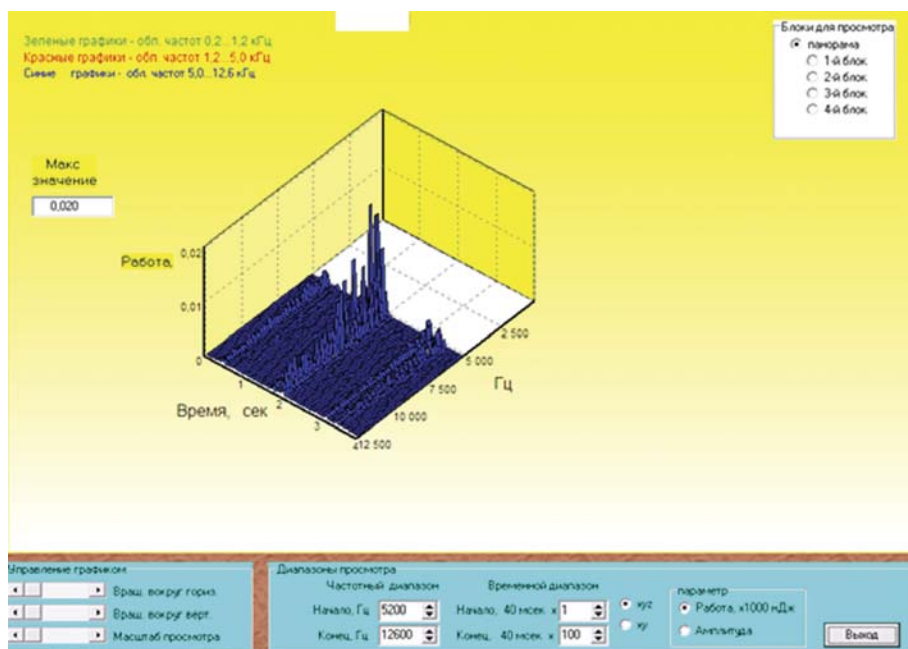


Рис. 17. КБФ-рамма у ребенка 5 лет с обструктивным бронхитом.

Выделена зона с высокими осцилляциями в высокочастотном диапазоне (5,0—12,6 кГц) (АКРД до 0,02 мкДж).

стоит из главного меню (в верхней линейке окна с функциями «Методики», «Помощь», «Календарь»), управляющей кнопки «Далее».

Для проведения регистрации КБФГ необходимо помещение не менее 12 кв.м. В радиусе 1,5 м не должны находиться источники мощных силовых электромагнитных полей и тепла. Во время проведения исследования необходимо соблюдать тишину и ограничение внешних шумовых воздействий (громкие голоса, вибрация, телефонные звонки и т.д.).

При регистрации вносятся основные данные по больному (рис. 18).

Перед началом обследования проводится сбор анамнеза, жалоб больного, проводится аускультация пациента, объясняется принцип проведения исследования.

У детей до года запись дыхательных шумов производится в положении «лежа», у детей старше года и взрослых — в положении сидя при спокойном дыхании через 1,5—2 ч после приема пищи. В течение 30—40 мин перед исследованием пациент должен находиться в спокойном состоянии, с огра-

Информация о Пациенте

Данные пациента

Фамилия M_001	Имя 	Отчество
Фамилия И.О. доктора 	возраст 	пол
адрес пациента 	дата обследования 16.12.11	развернутый диагноз проверка коробки датчик: на 17:30 датчик: прежнего пользователя (Т.В.) предположили: предъявленный датчик: не качественно регистрирует сигнал? м.б. была слюна внутри?

Данные для выбранного 4 сек. интервала

Временной диапазон

☒ 4 сек.

☐ 10 сек.

Работа датчика в диапазоне 0,2 · 1,2 кГц	99,67	х1000 нДж		
Работа датчика в диапазоне 1,2 · 5,0 кГц	1,95	х1000 нДж	K2 [1,2 · 5,0кГц]	1,95
Работа датчика в диапазоне 5,0 · 12,6 кГц	0,16	х1000 нДж	K3 [5,0 · 12,6 кГц]	0,16
Работа датчика в диапазоне 1,2 · 12,6 кГц	2,10	х1000 нДж	K1 [1,2 · 12,6 кГц]	2,11

Начало 4-х сек интервала сек.

Рис. 18. Пример окна «Данные пациента».

ничением физической активности. Дети первых лет жизни при невозможности спокойно сидеть могут во время обследования находиться на коленях у родителей. Исследование не проводится при крике или плаче ребенка.

Больной берет загубник в рот на глубину 1,5—2 см, плотно обжимая его губами, не оставляя промежутков между губами и загубником. Для адаптации пациента и привыкания предлагается подержать загубник во рту, при этом врач может контролировать дыхание пациента с помощью наушников (головных телефонов) или фонендоскопа. На нос накладывается зажим. У детей раннего возраста нос может зажать мама. Запись проводится в течение короткого промежутка времени (10 с). Начало записи совмещается с началом выдоха. Исследование проводится не менее трех раз до получения воспроизводимых результатов, без наличия артефактов на полученном изображении кривой.

Оценка показателей

Сразу после регистрации дыхательных шумов и обработки данных КБФГ оценивается наличие кривых с пиками, соответствующих дыхательным циклам (рис. 19).

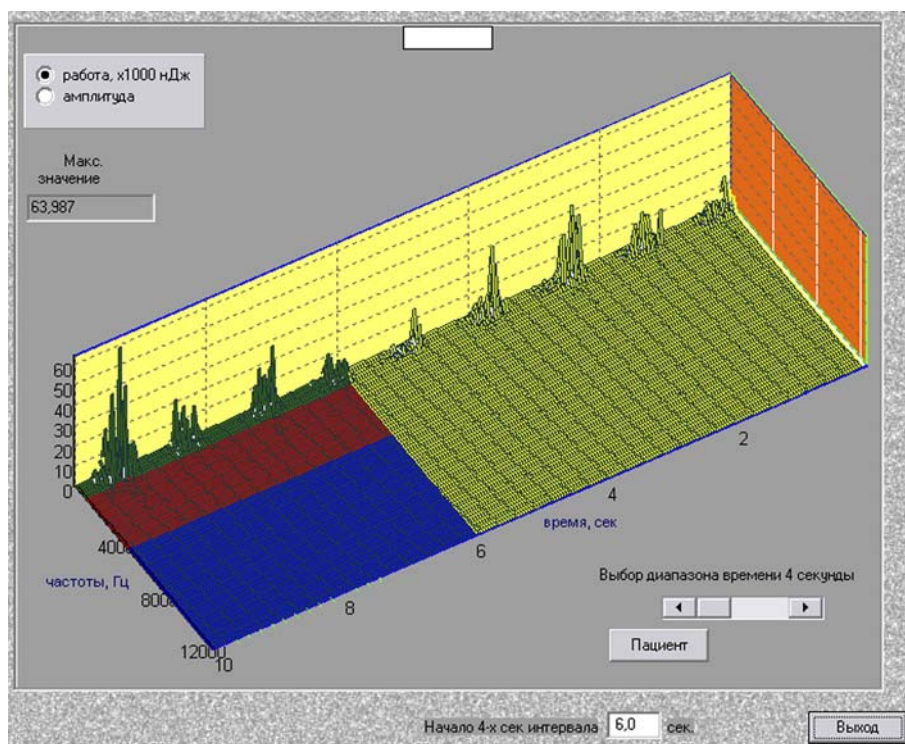


Рис. 19. Циклы дыхания на КБФГ.

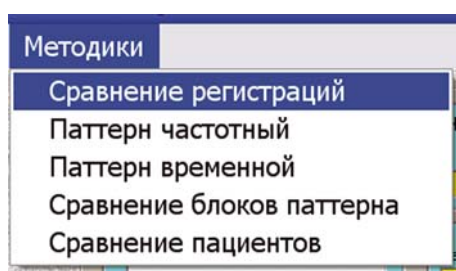


Рис. 20. Вызов опции «сравнение регистраций».

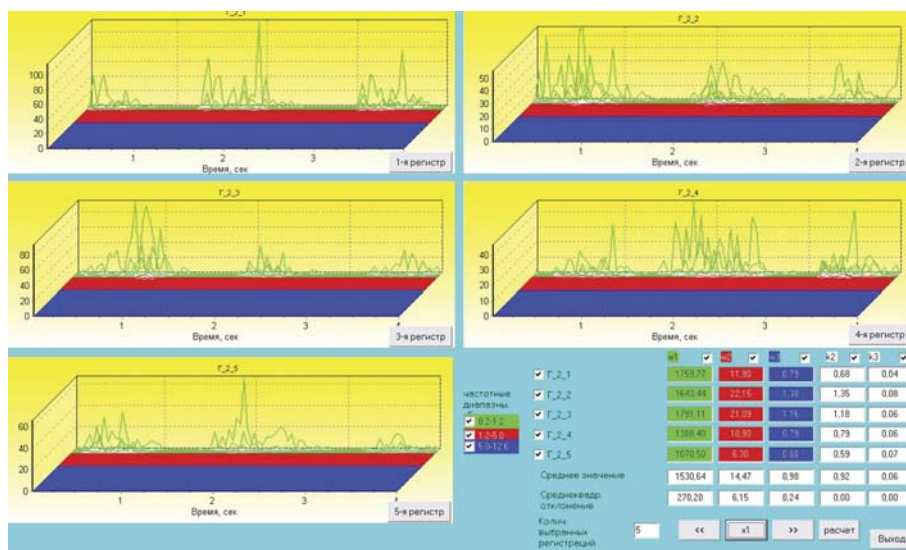


Рис. 21. Общий вид экрана монитора при реализации опции «Сравнение регистраций».



Рис. 22. Управляющая линейка.

Кнопка «x1» — отображение исходных результатов расчета в таблице; кнопка «<<» — нормирование по минимальному значению АКРД, в приведенном примере по значению 1070,5; кнопка «>>» — нормирование по максимальному значению АКРД, в приведенном примере по значению 1791,11.

w1	w2	w3	k2	k3
1759.77	11.90	0.79	0.68	0.04
1643.44	22.15	1.38	1.35	0.08
1791.11	21.09	1.16	1.18	0.06
1388.40	10.90	0.79	0.79	0.06
1070.50	6.30	0.80	0.59	0.07
1530.64	14.47	0.98	0.92	0.06
270.20	6.15	0.24	0.00	0.00

Рис. 23. Общий вид таблицы результатов (нажата кнопка «x1»).

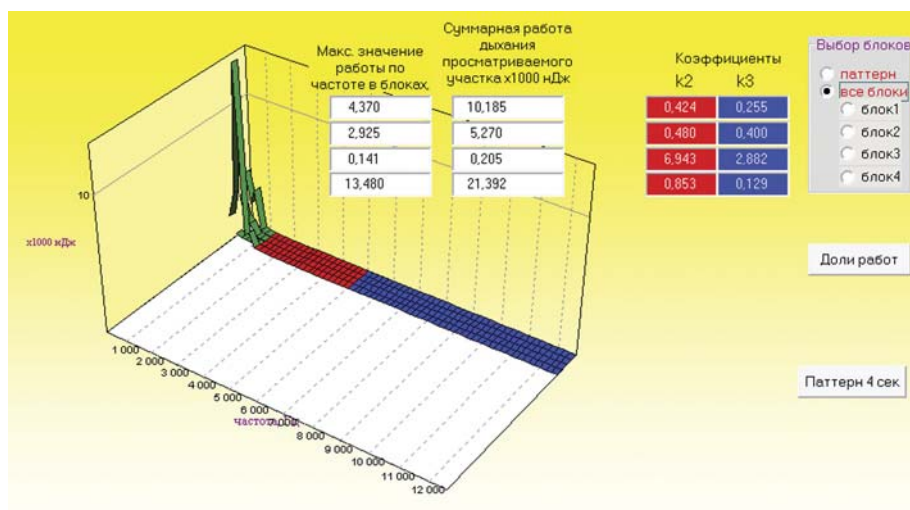


Рис. 24. Паттерн дыхания, 4 односекундных блока.

Наличие дыхательных циклов дает возможность дальнейшей оценки паттерна дыхания. С помощью движка в правом нижнем углу выбирается наиболее подходящий 4-секундный диапазон для дальнейшей обработки полученных данных. Выбранный интервал окрашен цветами диагностических частотных диапазонов (зеленый цвет — низкочастотный диапазон 0,2—1,2 кГц, красный — среднечастотный диапазон 1,2—5,0 кГц, синий — высокочастотный диапазон 5,0—12,6 кГц).

Программа представляет возможность выбора наиболее адекватной регистрации паттерна до пяти регистраций у одного пациента, либо сравнения данных у пяти (или менее) различных пациентов (рис. 20—23).

Для получения комплексной оценки паттерна может использоваться опция Паттерн дыхания частотный (в строке меню, опция «Методики»; выбирается опция «Паттерн частотный»).

При необходимости более детального анализа выбранного 4-х секундного временного интервала возможно представление паттерна по блокам (кнопка «все блоки», рис. 24).

При помощи панелей управления (рис. 25, а) возможен детальный анализ рассматриваемого блока.

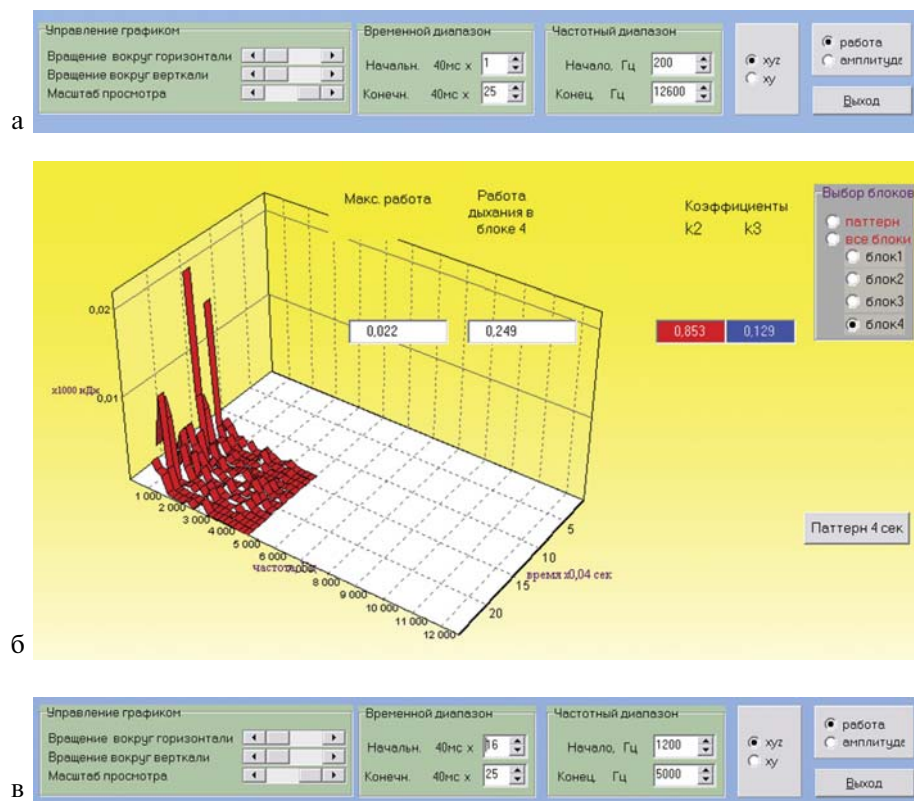


Рис. 25. Детальный анализ паттерного дыхания.

а — панели управления процедурой детального анализа блока; б — выбранный участок среднечастотного диапазона; в — панели управления, соответствующие выбранному участку.

Панели управления предназначены:

1. «Управление графиком» — для выбора ориентации и масштаба отображения.
2. «Временной диапазон» — для выбора наиболее информативного временного интервала внутри одной секунды.
3. «Частотный диапазон» — для выбора наиболее информативного частотного интервала. Пример выбора участка среднечастотного диапазона (1,2—5,0 кГц) приведен на **рис. 25, б, в**.

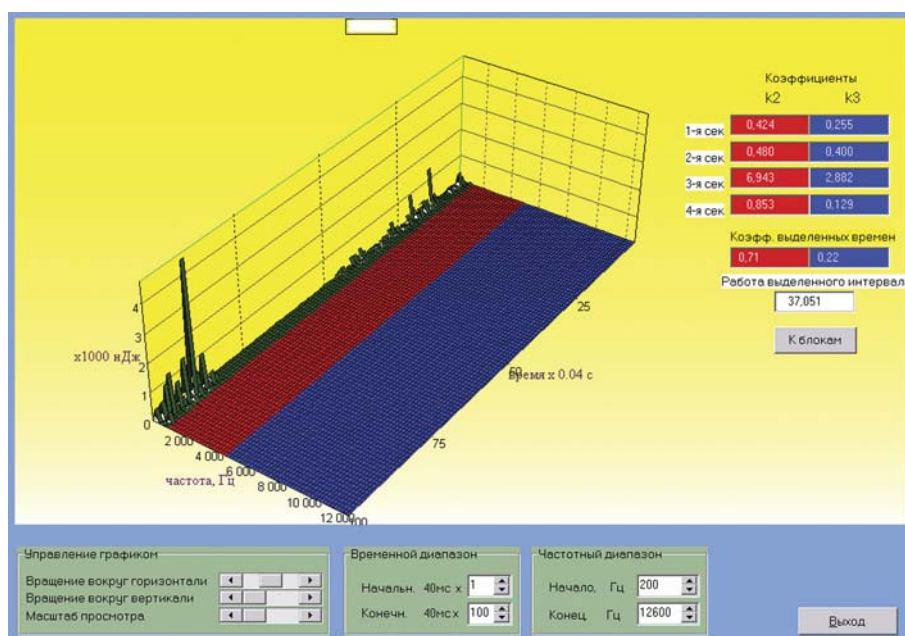


Рис. 26. Частотный паттерн (панели управления, четыре секунды, полный частотный диапазон).

Активация кнопки «Паттерн 4 сек» приводит к отображению результатов регистрации по всем 4-м секундам (**рис. 26**).

Временной паттерн позволяет полностью представить всю панораму дыхательного процесса за выбранный 4-х секундный диапазон.

Отличие окна опции «паттерн временной» от опции «паттерн частотный» состоит в выборе ориентации временной оси процесса при графическом представлении паттерна дыхания. При этом более наглядно проявляются отдельные этапы респираторного цикла в различных частотных диагностических диапазонах.

Режим отображения «Амплитуда» позволяет более детально исследовать наиболее информативные частотные и временные диапазоны зарегистрированного паттерна. Энергетические параметры паттерна представляются только в режиме отображения «Работа».

В ПО опции «Сравнение блоков паттерна» (**рис. 27**), «Сравнение пациентов» позволяют провести полный всесторонний анализ результатов регистрации специфических акустических феноменов.

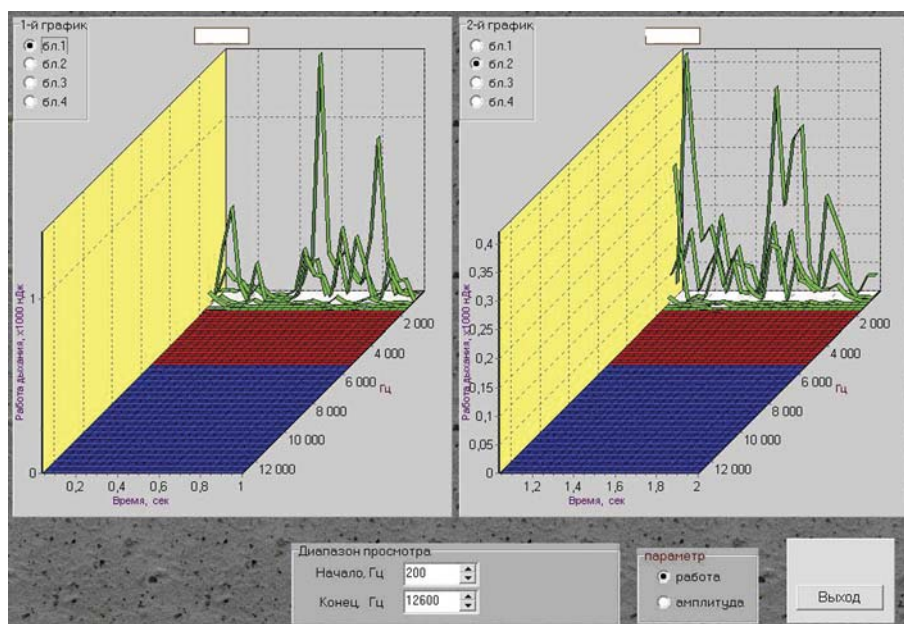


Рис. 27. Рабочее окно программы, сравнение блока 1 и блока 2 в диапазоне частот 0,2—12,6 кГц.

Режим «сравнение пациентов» включает также опцию управления, которая позволяет более корректно проводить процедуру сравнения паттернов (рис. 28). Особенно в случае, если регистрация паттернов происходила или на различных компьютерах, или в отличающихся режимах. Активация опции осуществляется кнопкой «Масштабы» — «Собственный».

С помощью дополнительного меню в окнах «Коэффициент преобразования» возможна реализация процедуры приведения результатов к эквивалентному представлению, имитирующему одинаковые условия регистрации. Поскольку в этом случае используется линейное преобразование, то исходные структуры паттернов не меняются. Тем самым, искажение исходных данных исключается (рис. 29).

В некоторых случаях целесообразно проводить сравнение паттернов пациентов в режиме максимального масштаба (с целью, например, визуальной оценки соотношения величин) (рис. 30, а, б).

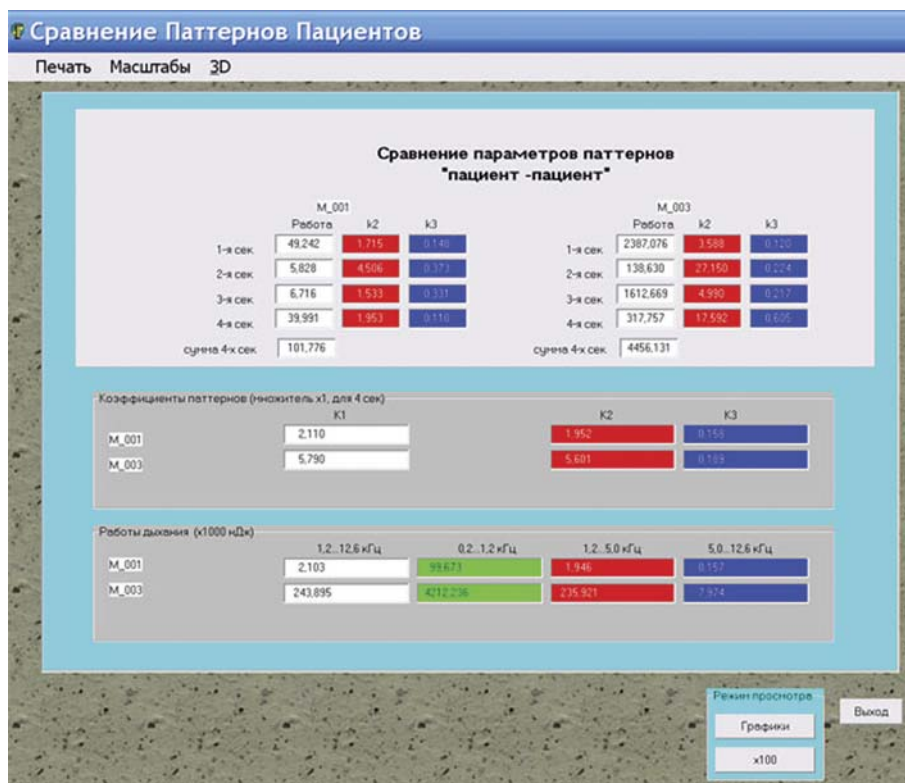


Рис. 28. Режим «Сравнение пациентов».



Рис. 29. Рабочее окно опции «Сравнение пациентов» после применения режима изменения коэффициента преобразования для 1-го пациента.

Опция «Сравнение паттернов» включает режим более детального отображения в трехмерном представлении. Этот режим содержит полный набор элементов управления, позволяющий выбирать наиболее информативные временные и частотные диапазоны (рис. 31, а, б).

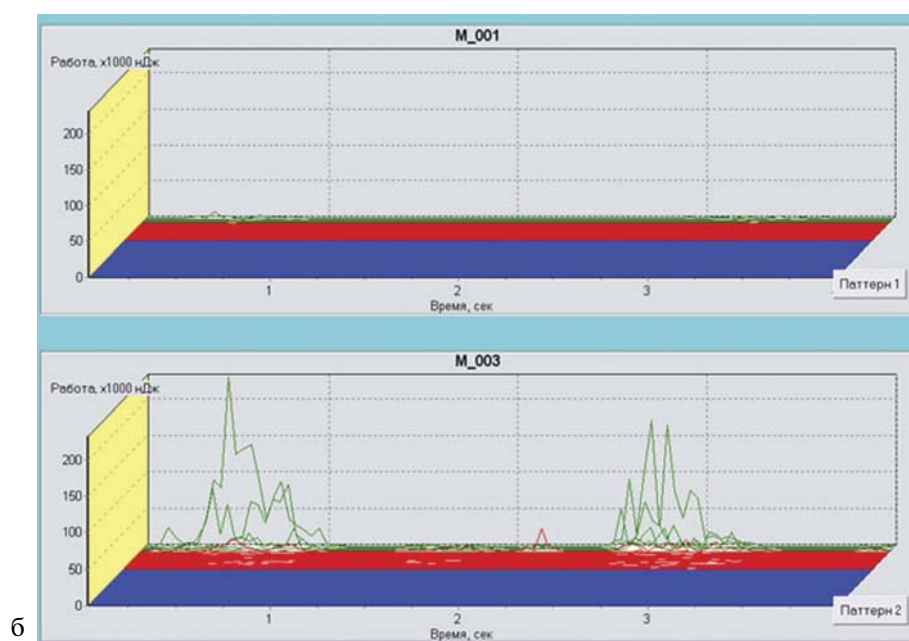
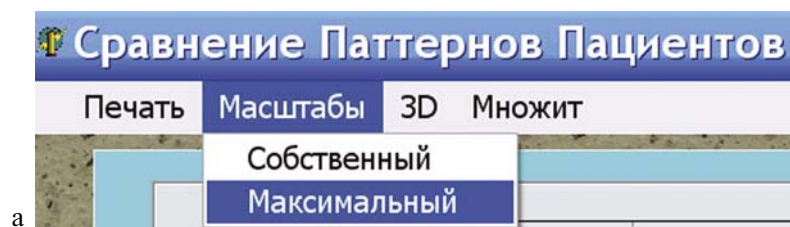


Рис. 30. Сравнение паттернов пациентов.

а — активация режима «Масштабы — Максимальный»; б — рабочее окно опции «Сравнение Паттернов Пациентов» в режиме «Масштабы — Максимальный».

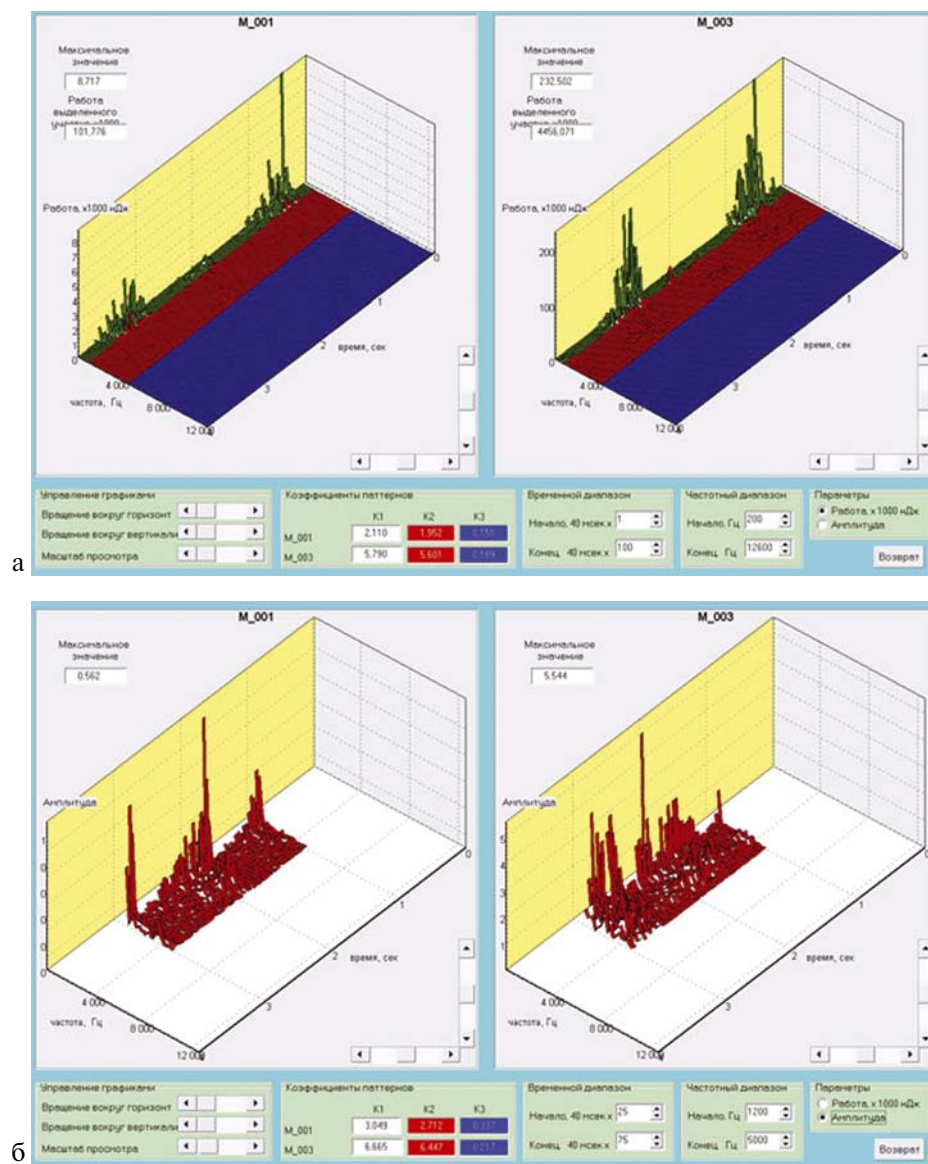


Рис. 31. Трехмерное представление сравниваемых паттернов.

а — полный частотный диапазон, 4 с, режим «Работа»; б — частотный диапазон 1200—5000 Гц, 2—3 с, режим «Амплитуда»

Глава 4. КБФГ в клинической практике

4.1. Опорные показатели КБФГ у детей разного возраста

Определение опорных показателей у детей, не имеющих нарушений со стороны органов дыхания, имеет очень важное значение для изучения физиологии дыхания и выделения диагностических критериев при развитии патологических процессов на разных уровнях респираторного тракта. Были проведены исследования у 160 детей в возрасте от 1 до 15 лет, не имеющих бронхолегочной патологии по определению опорных показателей АКРД в высокочастотном, среднечастотном и низкочастотном диапазонах (рис. 32—34): 60 детей в возрасте от 1 до 5 лет, 50 детей от 6—9 лет и 50 детей от 10 до 15 лет [66, 80, 81]. Соотношение мальчиков и девочек сходно во всех группах (55% мальчиков и 45% девочек). Были отобраны дети, которые по

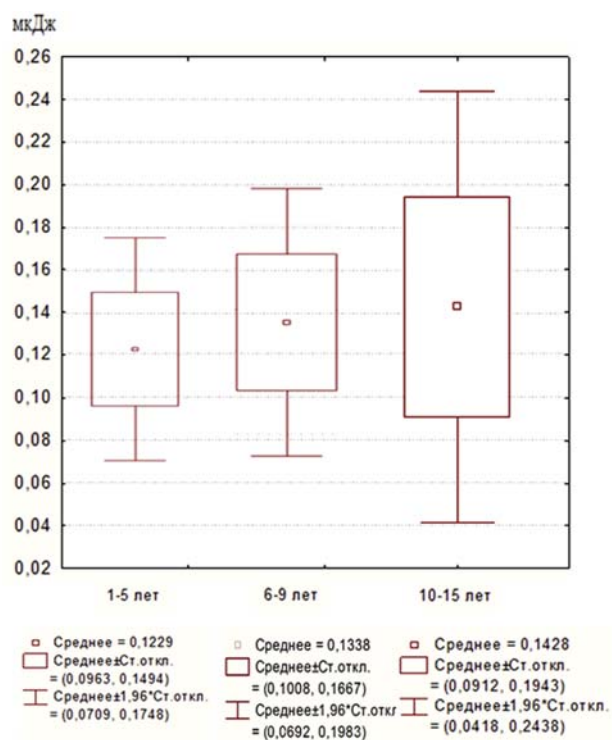


Рис. 32. Опорные показатели АКРД у детей в высокочастотном диапазоне (>5 кГц) (мкДж).

параметрам физического развития, соответствовали возрастным нормам и не имели острой или хронической патологии респираторного тракта, в том числе аллергического характера. В группе детей в возрасте 1—5 лет АКРД в высокочастотном спектре составил $0,12 \pm 0,027$ мкДж, у детей 6—9 лет этот показатель составил $0,13 \pm 0,033$ мкДж, в группе детей 10—15 лет — $0,14 \pm 0,052$ мкДж (рис. 32).

Таким образом, независимо от возраста и пола в высокочастотном диапазоне осцилляции отсутствуют или минимальные и АКРД не превышает $0,2$ мкДж.

В среднечастотном диапазоне у детей в возрасте 1—5 лет показатель АКРД составил $3,04 \pm 3,17$ мкДж, у детей 6—9 лет — $1,6 \pm 1,27$ мкДж, в группе 10—15 лет — $1,9 \pm 1,24$ мкДж (рис. 33).

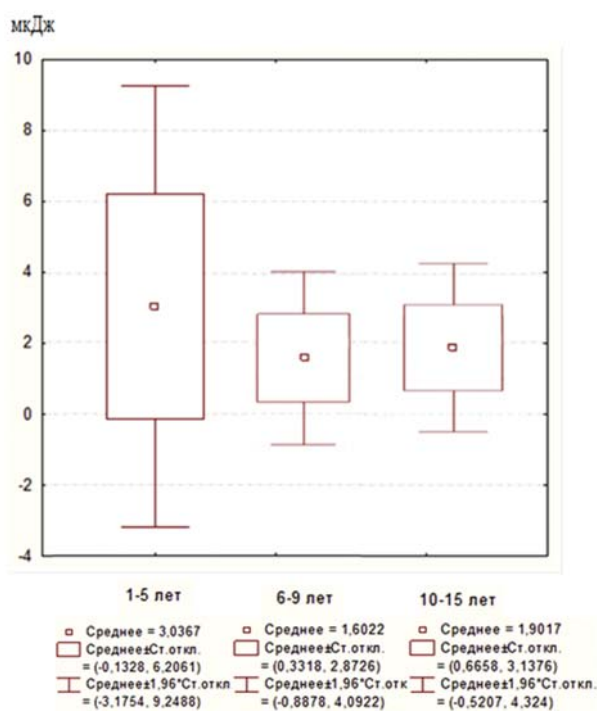


Рис. 33. Опорные показатели АКРД у детей в среднечастотном диапазоне (1,2—5 кГц) (мкДж).

В низкочастотном диапазоне АКРД составил $71,75 \pm 41,9$ мкДж у детей в возрасте 1—5 лет, $46,2 \pm 20,8$ мкДж у детей в возрасте 6—9 лет и $41,9 \pm 17,8$ мкДж у детей 10—15 лет (рис. 34).

Величина осцилляций в разных диапазонах объясняется тем, что в основе бронхофонографии лежит анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей за счет увеличения ригидности стенок бронхов или за счет уменьшения внутреннего диаметра бронхов. В сочетании с бифуркацией бронхиального дерева указанные изменения воздухоносных путей приводят к образованию турбулентных воздушных потоков и, как следствие, к образованию низко-, средне- и высокочастотных акустических феноменов, регистрируемых при сканировании акта дыхания. Акустический спектр в звуковом паттерне дыхания меняется при различных заболеваниях.

Дополнительно детально обследованы 106 практически здоровых детей первых пяти лет жизни с выделением по годам — в 1—2, 2—3, 3—4 и 4—5

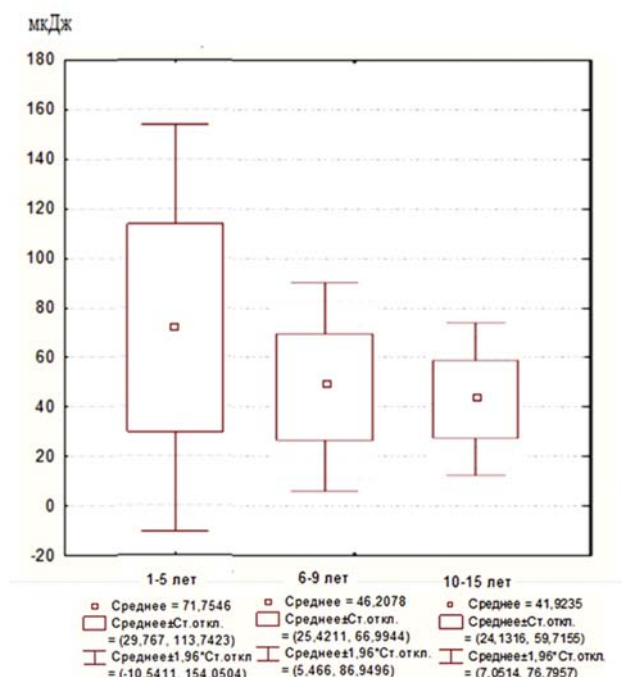


Рис. 34. Опорные показатели АКРД у детей в низкочастотном диапазоне (>200—1,2 кГц) (мкДж).

лет, у которых по данным анамнеза острых и хронических респираторных нарушений со стороны верхних и нижних дыхательных путей не отмечалось. При обследовании этих детей в целом были получены сходные с исследованием Н.А. Геппе и соавт. данные АКРД: для низких (0,2—1,2 кГц) — $47,56 \pm 10,37$ мкДж, средних (1,2—5,0 кГц) — $4,79 \pm 1,01$ мкДж и высоких частот (5,0—12,6 кГц) — $0,11 \pm 0,02$ мкДж (**табл. 6**) [66, 80, 81].

Таблица 6. Опорные показатели АКРД в трех частотных диапазонах у детей 1—5 лет, мкДж

Частотные диапазоны, кГц	Возраст, годы				
	1—2	2—3	3—4	4—5	1—5
0,2—1,2	$33,95 \pm 10,68$	$48,37 \pm 3,8$	$59,2 \pm 4,3$	$46,55 \pm 4,85$	$47,56 \pm 10,37$
1,2—5	$3,35 \pm 1,05$	$5,15 \pm 0,5$	$5,71 \pm 0,4$	$5,15 \pm 0,82$	$4,79 \pm 1,01$
>5	$0,09 \pm 0,12$	$0,11 \pm 0,001$	$0,16 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,4$	$0,11 \pm 0,02$

По данным проведенных обследований сформированы опорные показатели КБФГ в трех частотных диапазонах.

Таким образом, у детей первых пяти лет жизни, не страдающих бронхолегочными заболеваниями, показатели АКРД в разных возрастных группах во всех трех частотных диапазонах сходны и статистически достоверно не отличаются.

Полученные нами показатели бронхофонограмм у практически здоровых детей можно использовать для сравнения с показателями у детей, имеющих бронхолегочную патологию.

4.2. Место КБФГ в выявлении нарушений бронхиальной проходимости у детей

При обструкции нижних дыхательных путей еще Н.Ф. Филатов отмечал появление «высокого тонкого свиста, слышимого даже на расстоянии». Сегодня этот феномен называется дистанционными хрипами или свистами, имеющими важное диагностическое значение. Известно, что человек способен слышать звук в пределах от 16 Гц до 20 кГц при передаче колебаний по воздуху. Однако восприятие звука у разных людей существенно варьирует.

Поэтому важно визуализировать респираторные звуки и по возможности оценить их количественно. Профессор С.Ю. Каганов и соавт. еще в 1980-е годы показали с помощью КБФГ, что обструктивные изменения

бронхолегочной системы сопровождаются возникновением специфического акустического феномена — появлением достоверных диагностических признаков (волновых колебаний) на высоких частотах (> 5000 Гц) [13].

В этом разделе приводятся результаты исследований у детей разного возраста с различной патологией с помощью КБФГ, проведенные в УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в разные годы [13, 54].

Бронхиальная астма (БА) относится к заболеваниям с наиболее яркими проявлениями бронхиальной обструкции. Однако, особенно у маленьких детей, у которых невозможно проведение спирографии, очень важной является объективизация нарушений ФВД.

Мы обследовали детей с БА в двух возрастных группах — дети раннего возраста (от 1 года до 5 лет) и старшего возраста (с 6 до 14 лет), так как начиная с 6-летнего возраста возможна также объективная оценка ФВД с помощью метода спирографии (пневмотахометрии) с проведением маневра форсированного выдоха.

Детям проводилась сначала КБФГ при спокойном дыхании, затем спирография на компьютерном пневмотахографе *Spirosift 3000* (у детей старше 6 лет).

Функциональные тесты проводились в такой последовательности, особенно у детей с тяжелой формой БА, так как КБФГ проводится при спокойном дыхании, а спирография — с маневром форсированного выдоха, что может усилить явления бронхоспазма. При необходимости проводилась функциональная проба с бронхолитиком и последующая оценка повторных КБФГ и данных ФВД. У всех детей регистрировали аускультативные данные до и после проводимой терапии. Всего было обследовано 124 ребенка различного возраста, девочек было 35%, мальчиков — 65%.

Был проведен анализ в трех группах больных БА детей.

В 1-ю группу вошли пациенты с тяжелой и среднетяжелой БА с аускультативно выявленными сухими рассеянными хрипами и выраженной бронхиальной обструкцией по данным спирографии ($n=50$).

По данным спирограмм у детей данной группы было отмечено значительное снижение скоростных показателей. Так, у пациентов с тяжелой БА ($n=20$) в приступном периоде на исходных спирограммах были зафиксированы следующие показатели: ФЖЕЛ $92 \pm 5\%$, ОФВ₁ $55 \pm 7\%$, ОФВ₁/ФЖЕЛ $58 \pm 6\%$, СОС_{25–75%} $36 \pm 9\%$, ПСВ $43 \pm 7\%$, МОС_{75%} $22 \pm 12\%$, МОС_{50%} $30 \pm 14\%$, МОС_{25%} $54 \pm 13\%$ от должных показателей.

Во 2-ю группу включили пациентов со среднетяжелой БА ($n=30$), у которых отсутствовали аускультативные изменения в виде хрипов, бронхиальная обструкция выявлялась только по данным спирографии: ФЖЕЛ $96\pm 4\%$, ОФВ₁ $98\pm 5\%$, СОС_{25–75%} $84\pm 6\%$, ПСВ $85\pm 8\%$, МОС_{75%} $65\pm 7\%$, МОС_{50%} $77\pm 6\%$, МОС_{25%} $67\pm 7\%$ от должных показателей.

В 3-й группе пациентов ($n=44$) с легкой и среднетяжелой БА отсутствовали аускультативные изменения, бронхообструктивный синдром выявлялся только при проведении бронхолитической пробы. На спирограммах у таких больных выявлялось значимое повышение скоростных показателей ($>10–12\%$) после 200 мкг сальбутамола. У всех больных 1-й группы по данным КБФГ было выявлено повышение АКРД в высокочастотной части спектра и отчетливая корреляция этих изменений от выраженности бронхиальной обструкции ($r=0,65$). Анализ показал, что назначение бронхолитических лекарственных средств приводит к уменьшению хрипов и интенсивности дыхательных шумов.

Во 2-й группе АКРД в высокочастотном диапазоне коррелировал с выраженностью сохраняющейся бронхиальной обструкции по данным ФВД. Этот акустический феномен был выражен у детей в период приступа, но сохранялся и в межприступный период после ликвидации острых проявлений бронхиальной обструкции. У детей с БА, обследованных вне обострения, по данным КБФГ выявлялись изменения в высокочастотной части спектра в 87% случаев. У большинства из них (70%) бронхиальная обструкция выявлялась по обратимости показателей ОФВ₁ ($>10–12\%$) после ингаляции β_2 -агонистов.

Данные, полученные при анализе бронхофонограмм, показали, что АКРД у детей с БА зависит от тяжести заболевания и выраженности бронхиальной обструкции ($r=0,6$) (рис. 35, а, б) [13].

При проведении бронхолитических проб у детей с выявленной бронхиальной обструкцией показатели АКРД снижались до нормальных.

Наличие высокочастотных осцилляций характеризует наличие бронхиальной обструкции у больных БА. Выявление данных изменений способствует распознаванию обструкции, в том числе и на ранних этапах заболевания. Характеристики звуков в респираторной системе, полученные с помощью компьютерного диагностического комплекса, могут служить интегральным индивидуализированным оценочным параметром (паттерном), а также дополнительным методом клинической и функциональной диагно-

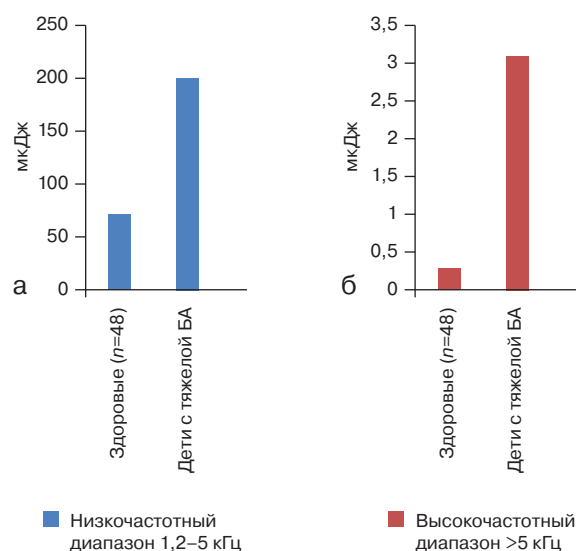


Рис. 35. АКРА у детей с БА в низкочастотном (1,2—5 кГц) (а) и высокочастотном (>5 кГц) (б) диапазонах по сравнению со здоровыми детьми.

стики при хронической бронхолегочной патологии у детей. Респираторный паттерн дает информацию лечащему врачу в качественной и количественной форме и помогает мониторировать динамику патологического процесса. Простота и неинвазивность БФГ, проведение исследования при спокойном дыхании позволяют применять данную методику у детей с первых месяцев жизни.

Мы обследовали также 79 детей 3—4 лет с БА в период обострения. Диагноз БА был верифицирован по клиническим проявлениям в динамике и эффекту от противоастматической терапии. Обострение рассматривалось как ухудшение клинических проявлений бронхообструкции в виде приступообразного кашля, дистанционных хрипов, сухих хрипов при аускультации, диспноэ. Показатели КБФГ по сравнению с опорными показателями достоверно возросли в среднем у всех детей с обострением БА в высокочастотном диапазоне до $3,5 \pm 1,43$ мкДж ($p < 0,05$), в среднечастотном до $209,8 \pm 89,5$ мкДж ($p < 0,05$), в низкочастотном до $916,1 \pm 239,1$ мкДж ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми. Появление осцилляций в высокочастотном диапазоне (5,0—12,6 кГц) коррелировало с наличием сухих хрипов при аускультации. У детей нарушение проходимости нижних дыхательных путей

редко бывает изолированным, поэтому акустическая работа дыхания может увеличиваться во всех частотных диапазонах. При нарушении проходимости в нижних дыхательных путях, вызванном как скоплением мокроты, отеком, так и бронхоконстрикцией, наблюдается преимущественное увеличение АКРД в среднечастотном и высокочастотном диапазонах. Эти результаты, подтверждающие диагностическую значимость АКРД, были подтверждены в последующих многочисленных исследованиях [4, 10, 19].

С целью совершенства диагностики нарушений проходимости дыхательных путей и решения вопроса об обратимости выявленной бронхообструкции, были проведены ингаляционные пробы с комбинированным бронхоспазмолитическим препаратом фенотерола гидробромид + ипратропия бромид (Беродуал) в виде раствора для небулайзера в возрастной дозировке. Повторную КБФГ проводили через 20—30 мин после ингаляции (рис. 36).

После проведения пробы значительно уменьшились хрипы при аускультации. Обследование до и после бронхолитического теста выявило значительное снижение показателей АКРД в высокочастотном диапазоне с $3,45 \pm 1,4$ мкДж до $0,33 \pm 0,31$ мкДж, $p < 0,05$, в среднечастотном — с $209,8 \pm 89,5$ мкДж до $14,5 \pm 25,8$ мкДж, $p < 0,05$, в низкочастотном — с $916,1 \pm 239,1$ мкДж до $141,45 \pm 181,9$ мкДж, $p < 0,05$. Однако через 20 мин после бронхолитического теста показатели АКРД все же не достигали нормальных параметров (в высокочастотном диапазоне АКРД составлял $0,33 \pm 0,14$ мкДж), что характеризует неполное восстановление бронхиальной проходимости у детей раннего возраста с БА и указывает на необходимость продолжения терапии. Повторное обследование через 1 мес терапии показало, что на фоне стабилизации состояния показатели АКРД соответствовали опорным показателям у 90,7% детей [15].

Повторные обструктивные бронхиты (ОБ) в первые годы жизни (>3 в течение года) являются одним из важнейших прогностических показателей БА или предрасположенности к БА (Asthma Predictive Index) [90]. С другой стороны, ОБ могут носить транзиторный характер и уменьшаться или исчезать к 5—6 годам. Важным в этой ситуации является обнаружение проявлений бронхиальной обструкции вне выраженного обострения, что может быть обусловлено сохранением воспаления и наличием бронхиальной гиперактивности. В клинической картине эта ситуация отражается в появлении кашля, хрипов на неспецифические триггеры, такие как физическая нагрузка, холодный воздух, эмоции. Поэтому исследование функции лег-

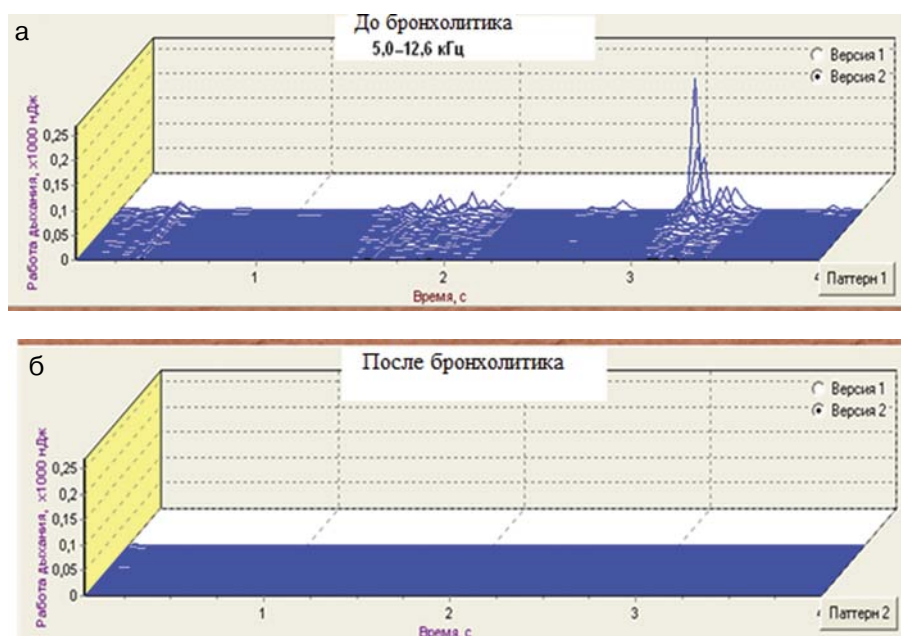


Рис. 36. Визуализация динамики акустических параметров КБФГ у ребенка 3 лет 7 мес с обострением БА в высокочастотном диапазоне (5,0—12,6 кГц) до (а) и после (б) применения бронхолитика.

ких в этом возрасте имеет важное диагностическое и тактическое значение, позволяет выявить обструкцию и с помощью терапии максимально восстановить нарушенную легочную функцию.

Так же обследовали 58 детей с ОБ в анамнезе в 1—3-летнем возрасте при отсутствии респираторных симптомов. Не выявлено статистически значимой разницы в показателях АКРД в высокочастотной части спектра с детьми с БА вне обострения по возрасту ($0,12 \pm 0,01$ мкДж и $0,11 \pm 0,03$ мкДж соответственно $p=0,93$) [15, 25, 45, 54].

У 23 детей из них с повторными ОБ в анамнезе в период обострения заболевания бронхолитический тест показал наличие положительной реакции на бронхолитик. Показатели АКРД в высокочастотном диапазоне до и после бронхолитика составили $0,84 \pm 0,2$ и $0,29 \pm 0,11$ мкДж соответственно ($p < 0,05$). Эти данные могут быть обусловлены бронхиальной лабильностью и скрытыми проявлениями бронхообструкции. Такие дети требуют более детального обследования и наблюдения.

Интересные данные были получены при исследовании 43 детей в возрасте от 5 до 7 лет, посещающих детское дошкольное учреждение. По данным анамнеза дети болели острыми респираторными заболеваниями с клиническими симптомами со стороны верхних и нижних дыхательных путей до 4—5 раз в год. КБФГ может быть полезна для диагностического поиска и наблюдения детей.

АКРД во всех диапазонах не превышал опорных значений у 17 детей: >5 кГц — от 0,14 до 0,2 мкДж (среднее значение $0,167 \pm 0,014$ мкДж); 1,2—5 кГц — от 1,45 до 6,034 ($3,28 \pm 0,765$); 0,2—1,2 кГц — от 31,47 до 130 ($76,51 \pm 15,72$). Отклонения от опорных значений выявлены у 26 (76,47%) детей. Из них у 9 (26,5%) детей показатели АКРД незначительно превышали опорные показатели: в низкочастотном диапазоне до 157 мкДж. У этих детей выявлено затруднение проходимости верхних дыхательных путей (острый или аллергический ринит). Родители жалоб не предъявляли. У 11 (14,7%) из них выявлено повышение АКРД только в низкочастотном диапазоне до 313 ± 34 мкДж. По данным осмотра и анамнеза у 5 детей выявлено увеличение аденоидных вегетаций, у 6 — ринит с резко выраженным затруднением носового дыхания. У 3 (8,8%) детей повышение АКРД отмечено только в высокочастотном диапазоне до $0,383 \pm 0,089$ мкДж. По данным анамнеза у детей частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) протекают с проявлениями бронхиальной обструкции ларинготрахеитами. У 3 детей с избыточной массой тела повышение АКРД было незначительно в высокочастотном диапазоне ($0,234 \pm 0,168$ мкДж).

Также было проведено исследование по оценке эффективности противовоспалительного препарата фенспирида у детей с внебольничной пневмонией. Обследованы 72 ребенка дошкольного возраста с достоверными признаками внебольничной пневмонии (ВП): острое начало заболевания, признаки интоксикации, лихорадка более 38°C в течение 3 сут и более, кашель, одышка, физикальные данные в виде укорочения перкуторного тона в области проекции воспалительных изменений, ослабления дыхания при аускультации, относительно постоянные, локальные влажные, преимущественно мелкопузырчатые хрипы, увеличение числа лейкоцитов $\geq 10 \cdot 10^9$ и/или сдвиг в формуле крови п/я нейтрофилов $\geq 10\%$. На рентгенограмме выявляются очаги свежей инфильтрации. Особенностью течения ВП у наблюдаемых детей было наличие обструктивного синдрома различной степени выраженности. При динамическом наблюдении контролировались следу-

ющие параметры: клинико-anamnestические данные, изменения в объективном статусе и параклинических показателей (рутинный анализ крови, пульсоксиметрия, основные индикаторы функции внешнего дыхания, рентгенография органов грудной клетки). Для оценки ФВД использовали КФБГ с изучением респираторного цикла дыхания в различных частотных диапазонах. Интегральным показателем ФВД является АКРД. Изменения проходимости дыхательных путей оценивалось в трех диапазонах: низкочастотном, среднечастотном и высокочастотном. Оценка эффективности лечения оценивалась по динамике клинических симптомов (в баллах), показателям лабораторных и функциональных маркеров. В остром периоде пациенты получали антибактериальные препараты (длительность курса 7—10 дней) в соответствии с клиническими рекомендациями по ВП, бронхолитические средства (фенотерол + ипратропия бромид по 10—20 капель) и противовоспалительные (по показаниям суспензия будесонида 0,25—0,5 мг) в зависимости от возраста детей и степени выраженности обструктивного синдрома. Ирригационно-элиминационная терапия и симптоматические лекарственные средства назначались по показаниям. Мониторинг исследуемых параметров проводили исходно до лечения и на фоне проводимой терапии в 1, 3, 5—7, 10, 14, 21 и 28-й дни. После выписки из стационара проведена рандомизация наблюдаемых детей на две подгруппы в зависимости от получаемого медикаментозного комплекса. Первая подгруппа получала традиционный комплекс восстановительного лечения (ЛФК, массаж грудной клетки, релиз-активные препараты с иммуномодулирующим эффектом) + фенспирид в сиропе, а вторая — тот же комплекс терапии без фенспирида.

По результатам наблюдения было установлено, что проводимая терапия способствовала регрессу клинических симптомов: к 3—5-му дню уменьшались или полностью купированы симптомы интоксикации, выраженность интенсивности и частоты кашля также снижалась, изменился его характер (к концу 3-х суток он становился влажным, продуктивным). Выраженности клинических симптомов бронхиальной обструкции соответствовали изменения на КБФГ: исходно АКРД значительно превышал таковые при сравнении с опорными показателями, а на 2—3-и сутки от начала лечения имел тенденцию к снижению и у большинства пациентов (82,5%) к 3—5-му дню был сравним с таковым у здоровых детей. Однако на фоне улучшения самочувствия и нивелировании выраженности син-

дрома бронхиальной обструкции к 3-му дню отмечали нарастание аускультативных данных (увеличение влажных разнокалиберных хрипов диффузного характера), что, по-видимому, обусловлено гиперсекрецией и, на фоне ухудшения мукоцилиарного клиренса, скоплением бронхиального секрета в нижних дыхательных путях. В этом периоде по данным ФВД АКРД нарастал в среднечастотном и низкочастотном диапазонах и составлял $30,6 \pm 3,28$ мкДж и $150,4 \pm 12,21$ мкДж соответственно. В динамике показатель АКРД в среднечастотном диапазоне достигал максимума на 3–5-е сутки. На момент выписки показатели АКРД имели тенденцию к восстановлению во всех частотных диапазонах. Следует отметить, что установлены явные различия восстановления показателей АКРД у наблюдаемых детей в подгруппах. Так, в 1-й группе на фоне проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий полностью нормализовался показатель АКРД к 18–21-му дню от начала терапии. Во 2-й группе при достоверной тенденции к восстановлению акустического компонента работы дыхания его уровень отличался от такового у здоровых и детей 1-й группы даже на 28-й день от начала терапии, что косвенно подтверждало нарушение проходимости [37].

Проведенное исследование демонстрировало высокую эффективность как применяемого комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий в целом, так и фенспирида в частности. Безопасность фенспирида подтверждается отсутствием нежелательных реакций или осложнений. Мониторирование ФВД с помощью КБФГ существенно дополняло данные клинического обследования, что позволило достоверно оценить эффективность и безопасность используемого терапевтического комплекса.

Таким образом выявление изменений плотности потока в разных частотных диапазонах способствует выявлению нарушений на разных уровнях респираторного тракта.

4.3. Возможности КБФГ в оценке эффективности бронхолитиков у детей со среднетяжелой и тяжелой БА

Нами проведено сравнительное исследование бронхолитиков короткого (β_2 -АГ КД) (сальбутамол), длительного действия (β_2 -АГ ДД) (формотерол) и комбинированного препарата ингаляционного глюкокортикостероида и β_2 -АГ ДД (ИГКС/ β_2 -АГ ДД) (будесонид/формотерол). Всем пациентам сначала проводили КБФГ, так как она записывается при спокойном

дыхании, затем спирографию. Повторное исследование ФВД проводилось через 15—20 мин после ингаляции бронхолитика.

В исследовании использовали комбинированный препарат будесонид/формотерол.

В состав препарата входит ИГКС будесонид. Будесонид — это негалоенизированный глюкокортикостероид, оказывающий выраженное местное действие и обладающий хорошей переносимостью. Он представляет собой смесь эпимеров 22S и 22R со сходными фармакологическими свойствами. Данный глюкокортикоид имеет несколько меньшую липофильность в сравнении с другими современными ИГКС, такими как флутиказон и мометазон, что позволяет ему быстрее и более эффективно проникать через слой слизи, покрывающий слизистую оболочку [70, 89]. Это во многом определяет его клиническую эффективность. Также установлено, что будесонид обладает выраженной селективностью в отношении ткани легких. При снижении концентрации свободного будесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, высвобождающийся из эфиров будесонид вновь связывается с глюкокортикостероидным рецептором. Конъюгация с длинноцепочечными жирными кислотами является уникальной особенностью будесонида, благодаря которой создается внутриклеточное депо препарата и обеспечивается его продолжительное действие (до 24 ч). Это свойство позволяет использовать будесонид один раз в сутки без снижения эффективности [70, 82].

Вторым компонентом препарата является β_2 -АГ ДД формотерол. Анализ большого количества исследований показал, что добавление β_2 -АГ ДД к низким и средним дозам ИГКС у пациентов с недостаточным контролем БА способствует увеличению функции легких, ПСВ, снижению числа тяжелых обострений, увеличению «бессимптомных» дней и ночей, чем увеличение дозы ИГКС в два раза. И, что особенно важно, комбинированная терапия снижает на 60% и более общее количество принимаемых стероидов, что уменьшает риски развития побочных эффектов [72, 73].

Препараты, содержащие ИГКС+ β_2 -АГ ДД в одном ингаляторе с фиксированной комбинацией лекарственных средств, обладают рядом дополнительных преимуществ:

— препараты глюкокортикостероидов (ГКС) и β_2 -АГ ДД, назначенные в одном ингаляторе, обладают большей эффективностью, чем при назначении их по отдельности;

— при назначении данных препаратов в одном ингаляторе они абсорбируются на одних и тех же участках слизистой оболочки дыхательных путей (при раздельном назначении области воздействия лекарственных средств не всегда совпадают);

— использование комбинации препаратов в одном ингаляторе обеспечивает высокий комплаенс к лечению у пациентов, чем раздельное их использование.

Значительное количество исследований показало, что добавление длительно действующих β_2 -агонистов к ИГКС значительно более эффективно в контроле симптомов, улучшении функции легких, снижении количества обострений БА, чем удвоение дозы ИГКС.

Терапия будесонидом/формотеролом безопасна и эффективна при терапии детей с БА; способствует значительному улучшению показателей легочной функции.

Таким образом, по данным литературы, комбинированные препараты являются наиболее эффективной и безопасной базисной терапией БА при различной степени тяжести как у взрослых, так и у детей. Также комбинированный препарат будесонид/формотерол может использоваться в период обострения заболевания, так как содержит β_2 -АГ ДД с быстрым началом и ИГКС, обладающий противовоспалительным действием, который непосредственно действует на причину заболевания, т.е. хроническое воспаление.

В связи с этим актуально сравнить будесонид/формотерол с разными видами бронхолитиков для оценки возможности использования данного препарата в период обострения заболевания.

Обследование проводили у 40 детей со среднетяжелой БА в течение 3 дней. У детей 1-й группы бронхолитический тест в 1-й день проводили с β_2 -КД (сальбутамол 200 мкг), во 2-й день — с β_2 -ДД (формотерол 9 мкг), 3-й день — с комбинированным препаратом ИГКС/ β_2 -ДД (детям ≤ 10 лет — будесонид/формотерол в дозе 80/4,5 мкг; >10 лет — будесонид/формотерол 160/4,5 мкг). Во 2-й группе бронхолитический тест проводили в обратном порядке: 1-й день — комбинированный препарат ИГКС/ β_2 -ДД, 2-й день — β_2 -ДД, 3-й день — β_2 -КД. У 76,3% детей были клинические симптомы (сухой кашель, нарушающий дневное и ночное состояние ребенка), что свидетельствовало о частичном контроле БА. По данным спирографии, у 23,7% обследованных ОФВ₁ был $\leq 80\%$ от должноствующей нормы ($77,9 \pm 2,9\%$),

ФЖЕЛ — $95,9 \pm 2,4\%$, $\text{МОС}_{25\%}$ — $47,7 \pm 3,4\%$, $\text{МОС}_{50\%}$ — $54,9 \pm 4,5\%$ от должествующей нормы [18, 19, 79].

После ингаляции 200 мкг салбутамола ОФВ_1 вырос с $72,5 \pm 3,7$ до $82,8 \pm 4,6\%$ от должествующей нормы ($p \leq 0,004$), после 9 мкг формотерола — с $79,1 \pm 2,3$ до $87,9 \pm 3,4\%$ ($p \leq 0,013$), после будесонида/формотерола — с $82,1 \pm 2,1$ до $92 \pm 2,2\%$ ($p \leq 0,002$). Существенный прирост ОФВ_1 у большинства детей свидетельствует о недостаточном контроле и наличии бронхиальной гиперреактивности.

Независимо от вида бронхолитика у 77% детей по данным КБФГ после ингаляции отмечено существенное снижение АКРД в высокочастотном диапазоне до опорных показателей. Лучший эффект наблюдался после ингаляции β_2 -АГ КД и комбинированного препарата будесонид/формотерола. Исходно АКРД в высокочастотном диапазоне составил $0,33 \pm 0,04$ мкДж, после ингаляции салбутамола — $0,15 \pm 0,04$ мкДж ($p < 0,001$), до ингаляции β_2 -ДД — $0,35 \pm 0,05$, после ингаляции — $0,18 \pm 0,03$ мкДж ($p < 0,05$), до ингаляции ИГКС/ β_2 -ДД — $0,35 \pm 0,04$ мкДж, после ингаляции — $0,15 \pm 0,02$ мкДж ($p < 0,001$) (рис. 37, табл. 7).

Таблица 7. Динамика АКРД в низкочастотном, среднечастотном и высокочастотном диапазонах до и после бронхолитической пробы с различными бронхолитиками, мкДж ($M \pm m$)

Препарат	АКРД 0,2—1,2 кГц		АКРД 1,2—5 кГц		АКРД >5 кГц	
	до ингаляции	после ингаляции	до ингаляции	после ингаляции	до ингаляции	после ингаляции
Салбутамола	$188,4 \pm 26,8$	$94,5 \pm 11,2$ ($p=0,005$)	$7,7 \pm 1,9$	$2,8 \pm 1,1$ ($p=0,002$)	$0,33 \pm 0,04$	$0,15 \pm 0,04$ ($p=0,001$)
Формотерол	$179,6 \pm 22,9$	$69,4 \pm 8,9$ ($p=0,001$)	$7,5 \pm 2,1$	$2,6 \pm 0,7$ ($p=0,008$)	$0,33 \pm 0,05$	$0,18 \pm 0,03$ ($p=0,005$)
Будесонид/формотерол	$202,7 \pm 33,1$	$88,7 \pm 11,9$ ($p=0,005$)	$6,0 \pm 1,2$	$2,2 \pm 0,7$ ($p=0,002$)	$0,35 \pm 0,04$	$0,15 \pm 0,02$ ($p=0,001$)

Таким образом, КБФГ является высокочувствительным методом, который может быть использован для оценки функции внешнего дыхания в любом возрасте, особенно у детей. Также он может быть использован для оценки обратимости обструкции.

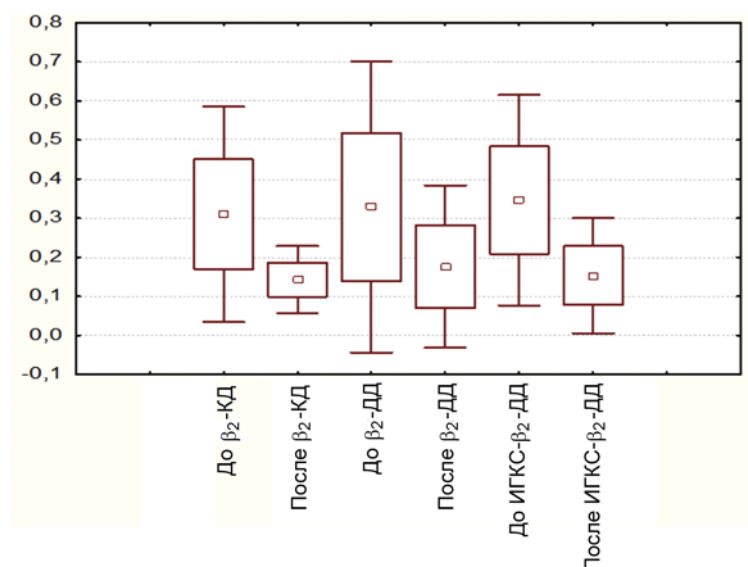


Рис. 37. Динамика АКРД в высокочастотном диапазоне до и после бронхолитической пробы с различными бронхолитиками ($M \pm t$, мкДж).

4.4. Ингаляционные ГКС (будесонид суспензия) у детей раннего возраста с БА

Будесонид суспензия для небулайзера в виде микронизированной суспензии является одним из наиболее изученных препаратов базисной терапии, применяемых в педиатрии у детей с БА, начиная с возраста 6 мес. Эффективность и безопасность будесонида суспензии (Пульмикорт) для небулайзерной терапии оценивалась в группах детей с персистирующей БА разной степени тяжести, а также при обострениях заболевания. Его применение при помощи небулайзера сопровождается существенным снижением потребности в препаратах скорой помощи, положительным влиянием на функцию легких и частоту обострений. Также было установлено, что при терапии будесонид суспензией в сравнении с плацебо снижается необходимость в дополнительном назначении системных кортикостероидов [8, 19].

В настоящее время для небулайзерной терапии применяют будесонид в виде микронизированной суспензии микрочастиц (в пластиковых контейнерах по 2 мл). В 1 мл суспензии содержится 0,25 или 0,5 мг будесонида. Благоприятная форма и размер частиц микронизированного будесонида в препарате Пульмикорт суспензия обеспечивает лучшую респираторную

фракцию и, соответственно, лучшие показатели ожидаемой легочной депозиции [95].

Будесонид — это негалогенезированный глюкокортикостероид, оказывающий выраженное местное действие и обладающий хорошей переносимостью. Он представляет собой смесь (примерно 1:1) эпимеров 22S и 22R, которые имеют сходные фармакологические свойства. Клиренс будесонида у детей на 50% выше, чем у взрослых. Высокая местная активность и селективность действия препарата обусловлены продолжительным связыванием с тканями и высокой инактивацией при первом прохождении через печень. В легких будесонид действует на глюкокортикостероидные рецепторы в течение нескольких часов. Липофильность глюкокортикостероида является ключевым свойством, определяющим местную противовоспалительную активность, удлинение и увеличение связывания с тканями. При использовании высоких доз будесонида значительная часть препарата конъюгирует с внутриклеточным пулом коэнзима А — активатора жирных кислот. Образующиеся высоколипофильные эфиры, обладающие недостаточным сродством к рецепторам, откладываются в клетке (возможно, в субклеточной мембране). Экспериментальные исследования у животных и человека показали, что в 50% или более бронхолегочной ткани будесонид находится в эстерифицированной форме. При активации внутриклеточной липазы начинается медленное высвобождение свободного будесонида. То есть будесонид суспензию можно использовать один раз в день при достижении контроля над заболеванием [76]. Будесонид сохраняется в тканях дыхательных путей дольше, чем беклометазон дипропионат и флутиказон пропионат.

Эффективность и безопасность суспензии будесонида при БА у детей изучались в многочисленных исследованиях. Клинические исследования показывают эффективность суспензии будесонида у детей как раннего, так и старшего возраста, страдающих гормонозависимой астмой тяжелого течения. Ингаляционная терапия с помощью небулайзера позволяет значительно уменьшить дозу пероральных глюкокортикостероидов или полностью отменить их.

В нескольких исследованиях применение тербуталина в комбинации с будесонидом суспензией у детей первых 18 мес жизни, страдавших бронхообструктивным синдромом, давало значительно больший эффект, чем применение одного тербуталина или комбинация тербуталина и преднизолона внутрь. В другом исследовании введение будесонида в дозе 2 мг/сут с по-

мощью небулайзера у детей с обострением тяжелой астмы по эффективности не уступало приему преднизолона в дозе 2 мг/кг внутрь.

При ежедневном использовании будесонид суспензия значительно снижает количество обострений астмы, требующих приема системных кортикостероидов. По данным наблюдательного исследования были проанализированы истории болезни 10 976 детей в возрасте до 8 лет, госпитализированных по поводу обострения БА. В результате было показано, что применение будесонида суспензии через небулайзер в течение 30 дней после обострения снижало риск повторных обострений на 45% по сравнению с другими ИГКС, вводимыми через другие ингаляционные системы (ОР 0,55; 95% ДИ 0,41—0,76, $p < 0,01$) [71].

Известно, что будесонид обладает высокой вазоконстрикторной активностью. Полагают, что быстрый эффект местных глюкокортикостероидов на дыхательные пути может быть в значительной степени связан с активацией альфа-адренергических рецепторов, хотя несомненное значение имеет противовоспалительная активность.

Будесонид суспензия имеет быстрое начало действия. Так добавление будесонида суспензии к короткодействующим бронходилататорам при обострении БА приводит к более значимому улучшению функции легких, а также способствует сокращению сроков госпитализации ребенка при среднетяжелом и тяжелом обострении БА [74]. Будесонид имеет возможность гибкого дозирования, т.е. увеличение дозы препарата при ухудшении состояния.

Будесонид безопасен в рекомендованных терапевтических дозах, не оказывает побочных системных эффектов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, не снижает минеральную плотность костей у детей, не влияет на конечный рост детей при длительном использовании.

Будесонид суспензия хорошо переносится детьми, что имеет важное значение для достижения комплаенса. В ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, изучавшего эффективность и безопасность применения будесонида суспензии на протяжении 12 мес у детей с БА, было показано, что частота нежелательных явлений при приеме будесонида была сопоставима с плацебо [88].

Эффективность будесонида суспензии оценивалась у 197 детей от 1 года до 5 лет: из них 153 детей с среднетяжелой и тяжелой БА, 44 ребенка с ОБ. Среди детей с БА преобладали мальчики — 75%. Возраст детей к началу за-

болевания колебался от 1 года до 5 лет (в среднем $2,93 \pm 0,89$ года у детей с БА, $3,18 \pm 1,13$ с ОБ). Среди детей с БА преобладали пациенты со среднетяжелой БА (71%). У всех больных применялся единый подход в оценке тяжести БА в соответствии с классификацией, представленной в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2006, 2008 г.

Будесонид суспензия с учетом возраста назначалась через струйный небулайзер в дозе 0,25 или 0,5 мг на ингаляцию с добавлением физиологического раствора 1,5—2 мл. Выделено три группы: 62 ребенка с обострением БА (1-я группа), дети, длительно получающие противовоспалительную терапию (2-я группа), и группа детей с ОБ (3-я группа). В 1-й группе состояние при поступлении расценивалось как среднетяжелое. Дети данной группы были разделены на три подгруппы: в подгруппе А дети получали лечение будесонид суспензией в виде монотерапии ($n=20$), в подгруппе Б — будесонид суспензия назначалась в комбинации бронхолитиками (фенотерол + ипратропия бромид) ($n=22$), в подгруппе В дети получали только бронхолитики (фенотерол + ипратропия бромид) ($n=20$). В группе сравнения дети с ОБ ($n=44$) получали только бронхолитики (фенотерол + ипратропия бромид). Длительность наблюдения составила 14 дней. Мониторирование клинических симптомов БА и КБФГ проводили при поступлении, до и после ингаляции через 40—45 мин и через 3 ч, затем ежедневно в течение 5—7 дней и на 14 ± 1 день. Исходные клинико-анамнестические данные в подгруппах А, Б, В были сходны и характеризовались эпизодами приступообразного кашля (дневной и ночной) сухого или смешанного характера в течение дня и ночи, одышкой — до 40—50 в минуту, нередко с дистанционными хрипами, усиливающимися при физической нагрузке.

У детей с ОБ отмечали сухой, малопродуктивный кашель, в легких выслушивались сухие и влажные хрипы с обеих сторон. Выраженность одышки при ОБ была значительно меньше, чем при БА. Клиническая картина обострения БА и ОБ во многом сходна в раннем возрасте, что определяется генерализованным характером бронхиальной обструкции и анатомо-физиологическими особенностями.

В целом наблюдалось значительное снижение АКРД в высокочастотном диапазоне (>5 кГц) уже в 1-й день в подгруппе А, получавших будесонид суспензию, через 40—45 мин после ингаляции. Через 3 ч АКРД при-

ближался к норме, что свидетельствует о высокой эффективности будесонида суспензии. В подгруппе В также отмечено улучшение. Наилучшие результаты отмечены в группе Б при комбинации бронхолитиков и ИГКС. Практически через 3 ч показатели у большинства детей (87%) в подгруппе Б были нормальными. Через 4—6 ч в обострение параметры в 1-й день вновь ухудшались, что требовало повторного введения лекарственных препаратов.

При наблюдении в подгруппе А в течение 2 недель отмечено достоверное улучшение на 3—4-й день лечения (с $3,2 \pm 1,61$ мкДж до $0,35 \pm 0,23$ мкДж, $p < 0,05$), к 5-му дню лечения показатели КБФГ нормализовались у 70% детей. У детей, получавших комбинированную терапию (суспензию будесонида, фенотерола + ипратропия бромид и амброксола (Лазолван) через небулайзер) (группа Б), на 2-й день лечения наблюдалось значительное улучшение бронхофонографических показателей в высокочастотной части спектра (с $3,45 \pm 1,09$ мкДж до $0,65 \pm 0,23$ мкДж, $p < 0,05$) с приближением их к норме у большинства детей на 3-й день терапии ($0,4 \pm 0,2$ мкДж). В группе сравнения у детей, получавших фенотерол + ипратропия бромид (Беродуал) и амброксол (Лазолван) без будесонида суспензии, наблюдалось снижение АКРД в высокочастотном диапазоне на 2-й день терапии (с $3,03 \pm 1,1$ до $1,42 \pm 0,2$ мкДж, $p < 0,05$), но менее значимое, чем в группе А и Б. На 3—5-й день терапии сохранялись явления обструкции до $0,63 \pm 0,3$ мкДж и нормализовались только к 6-му дню лечения. У пациентов, получавших терапию будесонид суспензией, фенотерол + ипратропия бромидом и амброксолом, отмечалась более выраженная положительная динамика клинических показателей и функции внешнего дыхания с нормализацией показателей КБФГ по сравнению с другими группами. Таким образом, показан вклад будесонида суспензии в ликвидацию обострения БА [8]. Использование будесонида суспензии с ингаляционным бронхолитиком через небулайзер в период обострения и в сочетании с амброксолом со 2—3-го дня терапии дает более быстрое купирование бронхообструкции. У 2 детей с тяжелой БА (подгруппа Б) сохранялись приступы удушья, экспираторная одышка, и в связи с неэффективностью проводимой терапии были добавлены системные КС.

У детей с БА среднетяжелого и тяжелого течения мы изучали эффективность длительной базисной терапии ИГКС — будесонид суспензии через небулайзер с целью профилактики последующих обострений. В эту группу

вошли дети со среднетяжелой ($n=71$) и тяжелой ($n=20$) БА, у которых в качестве базисной терапии применяли ИГКС — будесонид суспензию в дозе 0,5 мг 1 или 2 раза в день. Группу сравнения составили 46 детей с БА среднетяжелого течения, получавших недокромил натрия. Длительность наблюдения составила 6 мес с ежемесячной оценкой клинико-функциональных параметров первые 3 мес, далее через 3 и 6 мес.

Терапия расценивалась как эффективная и обеспечивающая контроль терапии БА в случае: отсутствия приступов астмы или возникновения редких легких проявлений бронхоспазма; уменьшения потребности в бронхолитической терапии; отсутствия ночных приступов кашля; восстановления до нормы параметров функции внешнего дыхания (КБФГ), образа жизни соответственно возрасту.

Во всех группах детей исходная симптоматика была сходной, свидетельствующей о частичном контроле или отсутствии контроля БА. До начала наблюдения дети получали короткие курсы лечения 1—1,5 мес: кромогликат натрия (34%), недокромил натрия (7%), ИГКС — будесонид суспензия через ультразвуковой небулайзер (9%), флутиказона пропионат (20%), сальмотерол + флутиказон пропионат (3%). Базисную терапию не получали 27% детей, которые лечились только симптоматически.

В течение 2—4-х недель наблюдения у больных, получавших ИГКС будесонид суспензию, отмечена положительная динамика клинических симптомов. Терапия была эффективной у 96% детей. Эффект был недостаточный у 4% детей: у 2 детей сохранялись повторные обострения затрудненного дыхания, у 1 пациента сохранялся редкий кашель. Более выраженный положительный терапевтический эффект отмечен в группе детей, которые получали будесонид 0,5 мг 2 раза в день. Терапия недокромилом расценивалась как недостаточно эффективная у 41% детей. По данным КБФГ у этих детей сохранялась обструкция, и дети были переведены на базисную терапию будесонидом в дозе 0,5 мг в сутки. У остальных пациентов отмечено улучшение, но более медленное (6—8 нед), чем в группе детей, получавших будесонид суспензию.

Несмотря на отсутствие основных клинических симптомов бронхиальной обструкции, показатели АКРД в высокочастотном диапазоне превышали норму: в 1-й группе — $0,44 \pm 0,13$ мкДж, во 2-й группе — $0,45 \pm 0,14$ мкДж, в группе сравнения — $0,43 \pm 0,12$ мкДж. В группе детей, получавших будесонид суспензию, отмечено стабильное улучшение: через 1 мес —

0,15±0,04 мкДж ($p<0,05$ по сравнению с исходными показателями), через 3 мес — 0,09±0,04 мкДж, через 6 мес — 0,09±0,03 мкДж. В группе сравнения у детей с неэффективностью недокромила (41%) через 1 мес сохранялись признаки нарушения бронхиальной проходимости: АКРД составил 0,57±0,29 мкДж. Эти дети в дальнейшем переведены на терапию будесонид суспензией длительно. В группе сравнения с клиническим эффектом: через 1 мес терапии АКРД в высокочастотном диапазоне составил 0,33±0,31 мкДж, через 3 мес — 0,27±0,12 мкДж, и только через 6 мес при отсутствии обострения показатели существенно уменьшились до опорных значений (0,14±0,03 мкДж ($p<0,05$)).

Таким образом при среднетяжелой и тяжелой БА у детей раннего возраста оптимальным является назначение будесонида в дозе 0,5 мг в сутки, что позволяет хорошо контролировать симптомы астмы уже через 1 мес от начала терапии. У 41% детей со среднетяжелой БА лечение недокромилом оказалось неэффективным, что потребовало перевести их на терапию ИГКС в низких дозах (будесонид суспензия 0,5 мг в день). Через 3 мес при стойкой ремиссии возможно постепенное уменьшение дозы или отмена ИГКС и переход на другие виды терапии.

4.5. Мониторирование ФВД методом КБФГ у детей с БА и аллергическим ринитом

Эпидемиологические исследования, проведенные в разное время и разных странах, выявляют высокую частоту встречаемости аллергического ринита (АР) и БА у одних и тех же пациентов. У 87% больных отмечается сочетание БА с АР, у 64% больных ринит предшествовал астме [22, 42]. У 68% детей с АР выявляется гиперреактивность бронхов, что еще раз подчеркивает их тесную взаимосвязь [47]. Высокая частота сочетания БА и АР позволяет рассматривать АР как раннюю стадию общего заболевания дыхательных путей. Неоднократно отмечалось в публикациях, что аллергический ринит/риносинусит (АР/АРС) может являться фактором риска развития и обострений БА [47, 48]. БА в сочетании с АР протекает тяжелее, чем без него: наблюдается учащение обострений, регистрируется большее количество эпизодов ночной астмы; больные с сочетанной патологией требуют большего объема медикаментозного лечения и чаще госпитализируются, что в конечном счете увеличивает расходы на лечение. Среднетяжелый и тяжелый АР нередко протекает с вовлечением прида-

точных пазух носа, что позволяет расценивать данные проявления как АРС.

Нами проведено исследование 155 детей с БА без выраженных клинических проявлений бронхообструкции, но с обострением АР. Средний возраст детей к началу БА составил $3,56 \pm 0,66$ года, средний возраст начала АР — $3,65 \pm 0,17$ года. Возраст детей с БА и АР/АРС к моменту начала исследования колебался от 2 до 15 лет и в среднем составил $8,23 \pm 3,8$ года. Среди обследованных преобладали мальчики — 72% ($n=112$) и 28% ($n=43$) девочки, продолжительность болезни — 1—14 лет, в среднем $4,9 \pm 3,1$ года [11].

Функцию внешнего дыхания у обследуемых детей оценивали двумя методами: спирометрия у детей старше 6 лет и КБФГ у всех детей. АР подтверждался осмотром ЛОР-врача, данными риноскопии, риноманометрии. Проявления АР по данным анамнеза в 73% предшествовали развитию БА, однако диагноз к моменту наблюдения был установлен только у 18% детей.

В 1-ю группу были включены дети с БА без выраженных клинических симптомов и АР в стадии обострения. Дети в данной группе получали интраназальные ГКС в течение 10 дней: в 1А подгруппе дозированные назальные спреи ГКС (мометазон фууроат), в 1В подгруппе ингаляционную назальную терапию ГКС будесонид суспензия с помощью пульсирующей подачи аэрозоля через прибор ПАРИ-СИНУС.

В ежедневной практике врача-педиатра много пациентов с выделениями из носа различного характера в виде доминирующего симптома или сопутствующей жалобы. Большинству таких больных назначается лишь симптоматическая терапия, тогда как у некоторых из них имеется недиагностированный АР. В условиях отсутствия четко прописанного алгоритма действия в отношении этой категории пациентов, у большинства из них диагноз АР остается нераспознанным.

До сегодняшнего дня сохраняется запоздалая диагностика АР у детей дошкольного и школьного возраста, что является причиной нерационального лечения и, как следствие, развития осложнений со стороны ЛОР-органов (риносинуситы, отиты) и нарушения качества жизни. При стойкой блокаде носового дыхания нередко необоснованно ставится вопрос о хирургическом вмешательстве. Не диагностированный АР и неадекватная его терапия являются фактором высокого риска формирования БА. Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных эндоскопических и аллергологических методов обследования, проблема дифференци-

альной диагностики аллергической и инфекционной этиологии заболеваний верхних дыхательных путей остается до конца не решенной. Часть пациентов с АР в дебюте заболевания могут наблюдаться с альтернативными диагнозами, «маскирующими» болезнь. Диагностика АР основывается на детально собранном анамнезе, отягощенной аллергическими заболеваниями наследственности, наличии симптомов (заложенность носа, выделения из носа, чихание, зуд в полости носа), данных специфической аллергологической диагностики (кожные пробы, определение аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови). Передняя риноскопия, проведенная ребенку в медицинском учреждении первичного звена, позволяет оценить характер слизистой оболочки носа, наличие инфекции, анатомические аномалии.

Выявление причинно-значимых аллергенов не всегда обязательно при первичном осмотре врачом-педиатром. На IgE-опосредованную аллергию может указать положительный аллергологический анамнез симптомов возникновения в определенный сезон года, эффект элиминации причинно-значимого аллергена и эффективность противоаллергической терапии.

При подозрении на аллергопатологию ребенка следует отправить к специалисту.

Цель лечения — контроль над симптомами АР. Лечение в большинстве случаев проводится педиатром в амбулаторно-поликлинических условиях.

При тяжелых формах АР, сопутствующих проявлениях и осложнениях, а также при неэффективности проводимой терапии, пациент направляется на консультацию к оториноларингологу и/или аллергологу.

Топические ГКС как наиболее эффективные препараты могут быть средством первого выбора при лечении пациентов с АР, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении. Они воздействуют на все симптомы АР, включая заложенность носа и нарушение обоняния. Топические стероиды могут назначаться при сезонном и круглогодичном ринитах, риносинусите, полипозе носа. Кроме того, своевременное назначение ИГКС может улучшить контроль БА.

По своей клинической эффективности различные ИГКС сопоставимы между собой. Препарат с доказанной эффективностью и безопасностью — мометазона фуруат.

Мометазона фуруат практически лишен нежелательных эффектов. Строение молекулы активного вещества обеспечивает низкую биодоступ-

ность (менее 0,1% у мометазона фууроата), высокую аффинность к кортико-стероидным рецепторам, что определяет его высокий клинический эффект. Показана эффективность топических ГКС (мометазона фууроата) также при лечении синусита и различных форм неаллергического ринита. Воздействуя на все звенья патогенеза воспалительного процесса в слизистой оболочке носа на клеточном и субклеточном уровне, интраназальные ГКС оказывают выраженное противовоспалительное и десенсибилизирующее действие, уменьшают секрецию, тканевой отек, не снижают защитных свойств слизистой оболочки против инфекционных агентов, не угнетают процесс фагоцитоза. Восстановление поврежденной слизистой оболочки носа благоприятствует нормализации активности мерцательного эпителия, эвакуации секрета из полости носа, восстановлению сократительной способности плотного устья слуховой трубы. Мометазона фууроат рекомендуется детям старше 2 лет и применяется один раз в сутки. Обладает низкой системной биодоступностью, не влияет на рост ребенка, а также на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

При вероятном диагнозе АР (особенно при выраженной заложенности носа) педиатр в качестве первой линии терапии может назначить ИГКС. Через 2 нед необходима оценка эффективности терапии. При отсутствии эффекта от проводимой терапии следует направить ребенка к специалисту (аллергологу и/или ЛОР-врачу).

Эффективность лечения оценивалась на 3, 5, 7, 10-й дни лечения.

В обеих подгруппах 1А и 1В преобладали дети с персистирующим АР (87 и 77,8% соответственно). Легкая БА в 1А и 1В подгруппах диагностирована у 45 и 55% детей, средней тяжести — 55 и 45% соответственно.

Во 2-ю группу были включены дети, которым проводилась комбинированная терапия АР с помощью пульсирующей подачи аэрозоля через прибор ПАРИ-СИНУС: в подгруппе 2А — комбинированная терапия будесонид суспензией и амброксолом, в 2В — будесонид суспензия в сочетании с амброксолом и деконгестантами. Эффективность лечения также оценивалась на 3, 5, 7, 10-й день по субъективным и объективным данным и результатам инструментальных методов обследования. В обеих подгруппах преобладали пациенты с легкой БА и персистирующим АР (64,7 и 87%). Средний возраст детей в группе составил $9,2 \pm 0,82$ и $8,2 \pm 0,60$ года соответственно. Исходные данные КБФГ представлены в **табл. 8**.

Таблица 8. Функция внешнего дыхания методом КБФГ в группах детей с БА и АР на моно- (1А, 1В) и комбинированной терапии (2А, 2В) АР (исходные показатели) ($M \pm m$, мкДж, $p > 0,05$)

Частота, кГц	Опорные показатели	1А	1В	2А	2В
0,2—1,2	$\leq 100,0$	$299,1 \pm 49,22$	$261,0 \pm 44,13$	$268,6 \pm 44,14$	$222,8 \pm 40,61$
1,2—5,0	$\leq 10,0$	$16,43 \pm 4,79$	$11,02 \pm 2,45$	$15,87 \pm 3,66$	$14,74 \pm 2,98$
5,0—12,6	$\leq 0,2$	$0,36 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,06$

Исходно только у 15% детей по данным спирографии выявлено умеренное снижение показателей без клинических признаков бронхообструкции (ОФВ₁ $75,6 \pm 5,2\%$). По данным исследования функции внешнего дыхания методом КБФГ у 73% выявлено повышение показателей АКРД во всех частотных диапазонах.

Через 10 дней лечения отмечена нормализация показателей проходимости верхних путей по данным активной передней риноманометрии и нормализация спирографических показателей и АКРД как в низкочастотном, так и в высокочастотном диапазоне в 1-й и 2-й группах (у 85% детей) (рис. 38, 39) [11]. Выявлена высокая корреляция между показателями АКРД в высокочастотном спектре и ОФВ₁ ($r = -0,66$).

23 детям (из 1-й и 2-й групп) был добавлен монтелукаст через 10 дней в связи с неполным купированием обострения АР/АРС, сохраняющимися нарушениями ФВД в виде положительного теста с бронхолитиками и повышением АКРД в высокочастотном диапазоне, продолжено лечение назальным спреем мометазона фуруат.

Таким образом, метод КБФГ у детей с БА и АР/АРС по данным в высокочастотном диапазоне способствует выявлению и мониторингованию бронхиальной обструкции, в низкочастотном диапазоне объективизирует данные назальной проходимости [9].

На базе амбулаторно-поликлинического отделения УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено *открытое наблюдательное исследование безопасности, переносимости эффективности препарата Превалин Кидс* в форме спрея для интраназального введения в 1-й группе у детей с сезонным и круглогодичным АР легкой и средней степени тяжести; во 2-ю группу вошли дети, у которых с АР легкой и средней тяжести сочетался с легкой и средней тяжести БА (терапия БА в период наблюдения не менялась, дополнительно был назначен Превалин Кидс); в 3-й группе детей с АР

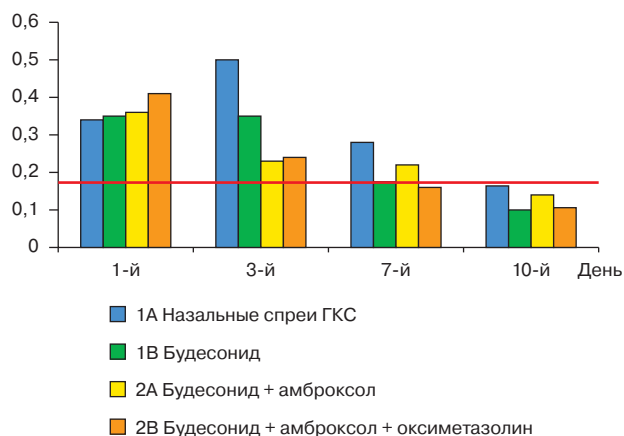


Рис. 38. Динамика показателей АКРД в высокочастотном диапазоне (5,0—12,6 кГц) на фоне лечения в 1-й и 2-й группах (при норме 0,2 мкДж) ($M \pm m$).

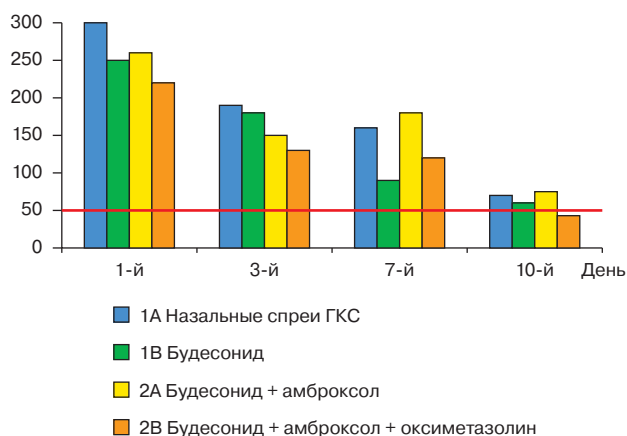


Рис. 39. Динамика показателей АКРД в низкочастотном диапазоне (0,2—1,2 кГц) на фоне лечения в 1-й и 2-й группах (при норме до 100 мкДж) ($M \pm m$).

Превалин Кидс сочетался с антигистаминными препаратами и ирригационной терапией (натуральная морская вода — физиомер) [17]. В каждую группу вошли по 20 детей в возрасте от 6 до 14 лет (средний возраст $9,4 \pm 2,5$ года). Спрей Превалин Кидс назначали детям по 1—2 распыления до 3 раз в сутки в течение 3 нед. Физиомер по 1 орошению 3 раза в сутки использовали перед аппликацией Превалина Кидс. Антигистаминные препараты назначали в возрастных дозировках.

Таблица 9. Динамика АКРА во всех частотных диапазонах у наблюдаемых детей 1-й, 2-й и 3-й групп (M±m мкДж)

Время измерения	Частотный диапазон, кГц / Опорный показатель, мкДж									
	5,0—12,6/≤0,2			1,2—5,0/≤10,0			0,2—1,2/≤100,0			
	группа			группа			группа			
	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	
Начальное	0,19±0,23	0,34±0,23	0,18±0,2	9,2±2,3	14,4±2,3	10,1±1,3	200,7±10,5	212±12,5	205±30,5	
7-й день	0,22±0,03	0,19±0,03	0,16±0,1	8,8±2,1	10,34±2,1	8,7±1,1	120,1±19,3	116,6±9,29	90,6±10,4	
21-й день	0,2±0,04	0,24±0,04	0,14±0,05	7,4±1,9	9,8±1,9	7,8±0,9	98±18,11	105,6±8,11	60±15,7	

Назальный спрей Превалин Кидс относится к барьерным средствам, который, покрывая слизистую оболочку носа, образует защитный слой, что препятствует контакту с аллергенами, проникновению аллергенов, восстанавливает мукоцилиарный клиренс, нормализует функции реснитчатого эпителия [63, 94]. В состав Превалина Кидс входит бентонит (голубая глина) — природный глинистый материал, обладающий свойством разбухать в присутствии воды с образованием плотного геля; кунжутное масло — обладает противовоспалительным и регенерирующим действием, мятное масло — сосудосуживающий компонент. Этот комплекс масел и эмульгаторов обладает тиксотропными свойствами, т.е. вязкость его может меняться. В стандартных условиях Превалин Кидс представляет собой гель. После энергичного встряхивания Превалин Кидс меняет свое агрегатное состояние, становится жидким и может распыляться на слизистую оболочку носа, где возвращается в свое исходное гелеобразное состояние. Гель формирует в полости носа тончайший барьер, непроницаемый для аллергенов, предупреждает попадание аллергенов в организм и запуск аллергической реакции с выделением медиаторов воспаления [47]. Адсорбированные на геле аллергены естественным путем выводятся из организма с помощью реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа.

Эффективность лечения оценивали по выраженности симптомов в баллах, данным осмотра ЛОР-врача (передняя риноскопия) на 7, 14, 21-й день использования Превалина Кидс и через неделю после окончания курса. Оценивались блокада носового дыхания, выделения из полости носа и их характер, чихание, зуд полости носа, зуд глаз, слезотечение: 0 баллов — отсутствие симптомов; 1 балл — симптомы имеются, но не влияют на образ жизни; 2 балла — симптомы оказывают умеренное влияние на обычный образ жизни; 3 балла — симптомы выраженной степени ухудшают состояние и мешают заниматься повседневными делами. Безопасность оценивалась по частоте возникновения нежелательных явлений на фоне проводимого лечения.

Известно, что АР и БА даже в отсутствие клинических проявлений могут сопровождаться гиперреактивностью бронхов и обструкцией. Клинические проявления бронхиальной обструкции в виде непостоянных сухих хрипов отмечались преимущественно в группе детей с АР и БА. Но и у 4 детей без БА также отмечались эпизоды затруднения дыхания и появление сухих хрипов. У всех обследуемых пациентов исходно выявлено увеличение

АКРД в низкочастотной части спектра, что обусловлено нарушением назальной проходимости, и во 2-й группе детей с АР и БА отмечены усиление АКРД в высокочастотной части спектра до начала применения Превалин Кидс у 75% детей, что может характеризовать наличие бронхиальной гиперреактивности и небольших проявлений бронхиальной обструкции.

Уже к 7-му дню наблюдения по мере уменьшения симптомов АР визуальные показатели спектральной плотности воздушного потока, обусловленные факторами, усиливающими турбулентность, снижались до опорных показателей у детей, не имеющих нарушений со стороны респираторного тракта (**табл. 9**). Положительный клинический эффект Превалина Кидс получен у 52 (85%) пациентов. Все 52 пациента закончили курс лечения (21-й день), отмечая значительное клиническое улучшение всех симптомов АР.

Таким образом, в настоящем исследовании у 86% больных АР установлена значимая клиническая эффективность и высокая безопасность спрея Превалин Кидс в качестве как монотерапии, так и в комбинации с антигистаминными препаратами и физиомером, характеризующаяся восстановлением носового дыхания, уменьшением отека слизистой носа, уменьшением слизистого отделяемого из носа, исчезновением таких симптомов, как чихание, зуд полости носа, а также исчезновением изменений со стороны нижних дыхательных путей.

4.6. Диагностические возможности КБФГ у детей раннего возраста

Метод КБФГ может быть использован для мониторинга ФВД у детей с острой респираторной инфекцией (ОРИ). Это может быть важным для выявления обструкции и своевременной ее коррекции. Нами обследованы 105 детей с кашлем на фоне ОРИ в возрасте от 2 до 10 лет. Кашель возникал вследствие ларингита, ринофарингита, трахеита или бронхита [16]. Дети были разделены на две группы. В 1-й группе (75 детей) назначался комбинированный препарат Аскорил экспекторант. Группу сравнения составили 30 детей сходного возраста и со сходной клинической симптоматикой, получавших Бромгексин. Эффективность лечения оценивалась по суммарной динамике клинических проявлений в баллах и исследованию функции легких по данным КБФГ. У детей старше 6 лет также проводилась спирография.

Аскорил экспекторант (сироп) — комбинированный препарат, в составе которого находится сальбутамол, бромгексин гидрохлорид, гвайфенезин,

рацементол, обладает бронхолитическим и отхаркивающим действием. Бронхиальная обструкция влияет на скорость и качество отделения мокроты. В свою очередь, вязкая мокрота усугубляет бронхообструкцию, таким образом формируется «порочный круг», на который повлиять способно только сочетание бронхолитических и муколитических компонентов. Важным компонентом является сальбутамол, селективный β_2 -агонист короткого действия с выраженным быстрым бронхолитическим действием. Путем воздействия на β_2 -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов он подавляет высвобождение гистамина, индуцированного воздействием аллергена, влияет на функцию эпителия бронхов и улучшение мукоцилиарного клиренса (активизирует функцию мерцательного эпителия), снижает проницаемость капилляров. β_2 -агонист влияет на мукоцилиарный клиренс за счет стимуляции β_2 -рецепторов, присутствующих в мукосекретирующих клетках, что приводит к увеличению бронхиальной секреции и улучшению ее эвакуации. Препарат также ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Бромгексин гидрохлорид — муколитическое средство, оказывающее отхаркивающее и противокашлевое действие. Бромгексин с его активным метаболитом амброксолом по своему фармакологическому действию является муколитическим препаратом. Его муколитический эффект связан с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон. Увеличивая серозный компонент бронхиального секрета, препарат активизирует реснички мерцательного эпителия, снижает вязкость мокроты, увеличивает ее объем и улучшает отхождение. Стимулируя серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, бромгексин нормализует соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, образование сурфактанта, что также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Амброксол (основной метаболит бромгексина) непосредственно стимулирует движение ресничек и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты. Уникальными свойствами амброксола являются стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта и улучшение проникновения антибиотика в легочную ткань. Гвайфенезин сочетает в себе муколитическое и рефлекторное действие, уменьшает поверхностное натяжение структур бронхолегочного аппарата, стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, что облегчает удаление мокроты и способствует

переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Важным дополнительным эффектом гвайфенезина является его мягкое успокаивающее действие. Рацементол (ментол) мягко стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает антисептическими свойствами, восстанавливает функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов.

КБФГ проводилась до приема и через час после приема препаратов. Показатели АКРД в высокочастотном диапазоне (5—12,6 кГц) до начала лечения достоверно превышали опорные показатели: в 1-й группе — $0,32 \pm 0,16$ мкДж, во 2-й группе — $0,29 \pm 0,18$ мкДж ($p < 0,05$), что свидетельствовало о наличии у детей бронхиальной обструкции. Клинически синдром легкой бронхиальной обструкции отмечен у 11 (15%) детей в 1-й группе и у 4 (13%) детей во 2-й группе. По данным КБФГ выявлено повышение АКРД в высокочастотном диапазоне (5—12,6 кГц) у 46 (62%) детей в 1-й группе и у 17 (57%) детей во 2-й группе. Учитывая возрастные особенности строения дыхательных путей у детей, воспаление с вовлечением нижних дыхательных путей может сопровождаться проявлением бронхиальной обструкции. В этих ситуациях показано применение препаратов с бронхолитическим эффектом. Клиническое улучшение в 1-й группе детей сопровождалось достоверным снижением показателей АКРД в высокочастотном диапазоне. Уже в первый день после приема Аскорила экспекторанта наблюдалось значительное снижение АКРД в высокочастотном диапазоне до $0,18 \pm 0,08$ мкДж ($p < 0,05$), что, по-видимому, обусловлено наличием в препарате селективного β_2 -агониста салбутамола (рис. 40). На 3—5-й день терапии бронхиальная проходимость существенно улучшилась. Однако, несмотря на низкие показатели АКРД до приема Аскорила экспекторанта ($0,16 \pm 0,05$ мкДж), при исследовании через час после приема препарата они еще больше снижались, до $0,09 \pm 0,02$ мкДж. На 7—10-й день терапии показатели АКРД не отличались от показателей у детей без патологии органов дыхания ($0,08 \pm 0,02$ мкДж).

Данные КБФГ у детей старше 6 лет коррелировали со спирографическими показателями ($r = -0,67$): до приема препарата в первый день терапии ОФВ₁ был $85,7 \pm 4,9\%$, а через час после приема препарата $92,3 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$), в группе сравнения $87,7 \pm 3,5\%$ до приема Бромгексина и $89,1 \pm 4,8\%$ — после ($p > 0,05$).

Таким образом, КБФГ у детей, особенно первых лет жизни, является дополнительным эффективным методом контроля восстановления бронхиальной проходимости.

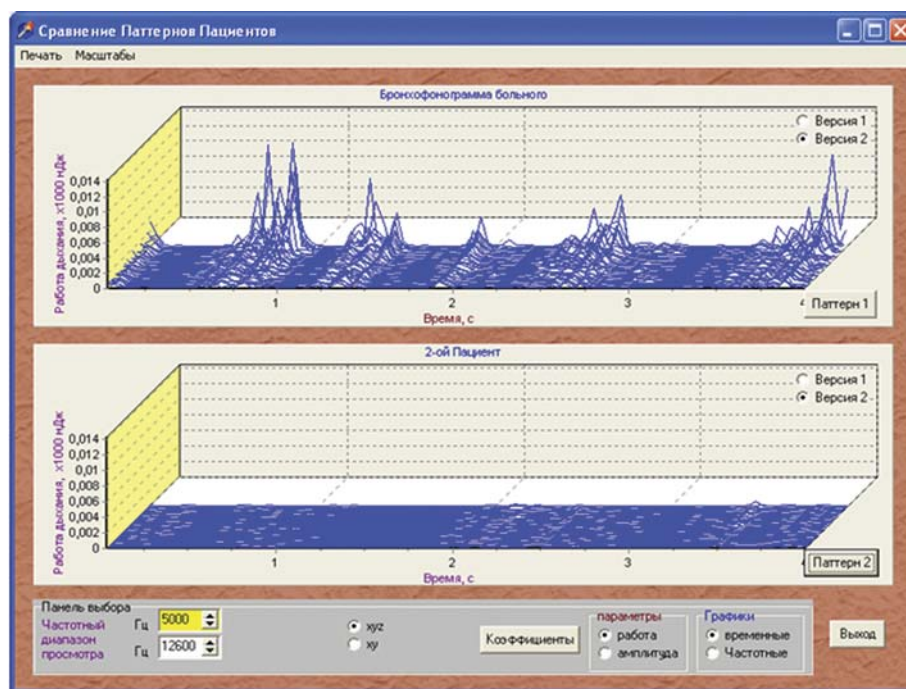


Рис 40. Паттерны дыхания больного 4 лет в высокочастотной части спектра (5—12,6 кГц) до и через 60 мин после приема Аскорила экспекторанта.

У 55 детей оценивалась эффективность физиотерапевтического аппарата Астер с клинической картиной кашля на фоне ОРВИ [20].

Астер — это устройство неинвазивного воздействия электромагнитного поля заведомо нетепловой интенсивности на частоте порядка 4,2 Гц, модифицированное по амплитуде в диапазоне частот от 50 Гц до 20 кГц (длина волны порядка 7,2 см, плотность потока <100 мкВт·см²). Лечение можно проводить как в стационарных, так и в домашних условиях.

Астер применялся в комплексном лечении 40 детей (средний возраст $4,0 \pm 2,0$ года) со 2—3-го дня ОРИ с симптомами кашля и трахеобронхита. Результаты сравнивались с контрольной группой детей со сходными симптомами. Возраст детей в 1-й и 2-й группах варьировал от 3 до 6 лет. Терапия была сходной в обеих группах: 52,5% в 1-й группе и 51% во 2-й группе получали комбинированный препарат, содержащий муколитик и бронхолитик в сиропе (Аскорил) и 47,5 и 49% соответственно только муколитик

(в сиропе или таблетки) бромгексин. Дети 2-й группы (контрольная) ($n=40$) получали только медикаментозную терапию.

Дети наблюдались в динамике в 1, 3, 6, 10-й и 21-й день лечения.

Эффективность оценивалась по динамике кашля в баллах (0 — отсутствует; 1 — слабо выражен, кратковременный, с эффективно откашливаемой мокротой, не нарушает самочувствие ребенка; 2 — умеренно выражен в течение дня, а также ночью, мокрота откашливается; 3 — выражен в течение дня и ночи, мало- или непродуктивный, существенно нарушает самочувствие ребенка).

ФВД оценивали с помощью КБФГ.

По данным КБФГ исходно выявлено повышение АКРД в высокочастотном диапазоне у 70,4% детей ($>0,3$ мкДж — у 30%, $0,2-0,3$ мкДж — у 70%), что соответствует легкой бронхиальной обструкции [65].

К 3-му дню лечения у 80% детей в 1-й группе отмечено изменение характера кашля. Кашель становился продуктивным на фоне некоторого усиления с эффективным отхождением мокроты. У части детей ($n=4$) в 1-й группе отмечалось значительное усиление кашля к 3—5-му дню терапии, что коррелировало с некоторым усилением АКРД в среднечастотном диапазоне до $14,6 \pm 3,5$ мкДж. Данный факт объясняется улучшением микроциркуляции в стенке бронхов под влиянием сверхслабых электромагнитных волн, что сопровождается уменьшением отека, появлением грубых хрипов в бронхах и нормализацией продукции и отхождения слизи [60]. К 6—8-му дню отмечена положительная динамика кашля у детей в 1-й группе с $2,6 \pm 0,1$ балла до $1,3 \pm 0,1$ балла ($p < 0,005$), по сравнению с контрольной группой (с $2,6 \pm 0,15$ до $1,5 \pm 0,14$ балла ($p < 0,005$)). К 10-му дню лечения с использованием аппарата Астер у 75% детей 1-й группы кашель был купирован полностью, у 25% оставалось редкое покашливание. У 30% детей 2-й группы влажный кашель сохранялся более 10 дней. АКРД в высокочастотном диапазоне у детей 1-й группы снизился к 6—8-му дню с $0,26 \pm 0,02$ мкДж до $0,2 \pm 0,02$ мкДж ($p < 0,005$) и нормализовался к 10—20-му дню у 100% детей ($0,17 \pm 0,01$ мкДж). Во 2-й группе у 70% детей АКРД снизился до $0,2 \pm 0,018$ мкДж. Нормализация показателей отмечена и в среднечастотном диапазоне (с $14,6 \pm 3,5$ мкДж на 3-й день до $4,49 \pm 2,85$ мкДж к 10-му дню).

Под наблюдением также находились 15 детей с затяжным кашлем (в течение 2—3 нед после перенесенного острого респираторного заболевания). У данных пациентов бронхиты и ОБ возникали по 2—3 раза в год. Детям

назначались различные муколитики, симптоматическая терапия, однако у них сохранялись затруднение носового дыхания со слизисто-гнойным отделяемым, кашель смешанного характера в дневные и ночные часы. После консультации ЛОР-врача исключен синусит, в анализах крови не выявлено воспалительной активности. По данным КБФГ у этих детей изменения в высокочастотном диапазоне были минимальные ($0,22 \text{ мкДж}$). Курс терапии с использованием аппарата Астер назначался в течение 14 дней. На фоне лечения у 3 детей на 3—4-й день отмечено активное отхождение мокроты, к 7—10-му дню кашель был купирован у всех детей.

Таким образом положительный эффект электромагнитного поля можно контролировать с помощью КБФГ.

4.7. КБФГ у новорожденных в норме и при заболеваниях бронхолегочной системы

Нами также обследованы 68 детей 1—3 лет с респираторным дистресс-синдромом (РДС) в анамнезе (табл. 10). У всех детей наблюдаются респираторные инфекции до 3—4 раз в год без выраженных проявлений бронхиальной обструкции. Дети обследованы вне обострения.

Таблица 10. Сравнительная характеристика FRHL у детей 1—3 лет жизни без обострения со стороны респираторной системы, $M \pm m$ (мкДж).

Группа детей	Абс.	Частотный диапазон, кГц			Возраст, годы, $M \pm m$
		0,2—1,2	1,2—5,0	5,0—12,6	
РДС	68	$198,19 \pm 110,71$	$20,51 \pm 17,9$	$0,27 \pm 0,12$	$3,25 \pm 1,33$
ИВЛ	34	$341,18 \pm 192,09$	$34,42 \pm 31,86$	$0,40 \pm 0,21$	$3,13 \pm 1,08$
Без ИВЛ	34	$55,19 \pm 29,32$	$6,60 \pm 3,94$	$0,14 \pm 0,03$	$3,37 \pm 1,11$

Дети были разделены на две подгруппы в зависимости от применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в неонатальном периоде. Результаты обследования свидетельствуют о более выраженных изменениях АКРД в высокочастотном диапазоне у детей, которым применялась ИВЛ в неонатальном периоде, по сравнению с опорными показателями до $0,4 \pm 0,21 \text{ мкДж}$. При проведении бронхолитического теста выявлено, что несмотря на значительное снижение показателей АКРД с $0,4 \pm 0,21$ до $0,26 \pm 0,18 \text{ мкДж}$ в группе

детей, находившихся на ИВЛ, нормальные показатели достигнуты не были, что говорит о наличии не только обструктивных, но возможных рестриктивных изменений легких у детей, перенесших ИВЛ в неонатальном периоде.

В отдельной подгруппе детей ($n=15$), которым был поставлен диагноз бронхолегочная дисплазия (БЛД), отмечается, что показатели АКРД в возрасте в 1,5—2 лет были выше ($0,48 \pm 0,2$ мкДж), чем у детей с ИВЛ, не развивших БЛД ($p < 0,05$). После проведения бронхолитического теста изменения АКРД были незначительны, статистически недостоверные, сохранялись на прежнем уровне — $0,41 \pm 0,18$ мкДж. Это может свидетельствовать о рестриктивных нарушениях. Полученные результаты совпадают с данными других авторов и свидетельствуют о длительном сохранении функциональных изменений в высокочастотном диапазоне у детей с БЛД при нормальной клинической картине [57].

Показатели у детей, перенесших РДС без ИВЛ в неонатальном периоде, были выше, чем при БА ($0,12 \pm 0,01$ мкДж) и ОБ ($0,11 \pm 0,07$ мкДж) в ремиссии, но находились в пределах референтных значений нормы [15, 25, 45, 54].

Простота КБФГ, неинвазивность, доступность (исследование проводится при спокойном дыхании) данного метода позволили провести динамическое наблюдение за функцией внешнего дыхания и оценить эффективность проводимой терапии у новорожденных [2, 57].

Обследования выполнялись в день поступления (исходно) и после проведенного лечения по улучшению клинической картины: при внутриутробной пневмонии (ВУП) и синдроме дыхательных расстройств (СДР) на 14—18-й день, при БЛД на 21-й день, при присоединении ОРВИ на 5—10-й день (табл. 11) [24].

Таблица 11. Сравнительная характеристика АКРД у новорожденных с различными заболеваниями респираторного тракта (мкДж)

Частотный диапазон, кГц	Группа новорожденных				
	ВУП	СДР	БЛД	ОРВИ	контрольная
1,2—5	до	0,16±0,02	0,32±0,03	0,11±0,02	0,12±0,01
	после	0,14±0,01	0,26±0,02	0,12±0,01	
5—12,6	до	0,004±0,0005	0,009±0,002	0,001±0,0002	0,001±0,0004
	после	0,0027±0,0002	0,004±0,0006	0,001±0,0002	
1,2—12,6	до	0,17±0,002	0,32±0,01	0,11±0,002	0,13±0,001
	после	0,14±0,01	0,27±0,01	0,12±0,002	

У новорожденных без патологии органов дыхания (АКРД) в низкочастотном диапазоне (1,2—5 кГц) АКРД составил $0,12 \pm 0,01$ мкДж; в высокочастотном спектре (>5 кГц) — практически отсутствовал ($0,001 \pm 0,0004$ мкДж).

У новорожденных с ВУП показатели АКРД в низкочастотном диапазоне не повышались до $0,2 \pm 0,04$ мкДж. На 14-й день после проведенного лечения в низкочастотном диапазоне снизились до $0,18 \pm 0,01$ мкДж. В высокочастотном спектре АКРД снизился с $0,005 \pm 0,001$ мкДж до $0,0031 \pm 0,0002$ мкДж после лечения ($p < 0,05$).

У детей с СДР исходно показатели АКРД существенно не отличались от данных новорожденных с ВУП и составили в низкочастотном диапазоне (1,2—5 кГц) $0,16 \pm 0,02$ мкДж; в высокочастотном спектре (5—12,6 кГц) — $0,004 \pm 0,0005$ мкДж. После купирования клинических признаков АКРД снизился до $0,14 \pm 0,01$ и $0,0027 \pm 0,0002$ мкДж ($2,7 \pm 0,2$ нДж) соответственно.

У новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и пневмонии возможно развитие БЛД — это полиэтиологическое заболевание морфологически незрелых легких. БЛД протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и (или) нарушением репликации альвеол. БЛД относят к хроническим заболеваниям легких у детей грудного и раннего возраста. По мере улучшения выхаживания глубоко недоношенных детей проблема БЛД и необходимость в исследовании ФВД встречается все чаще [43]. При БЛД у новорожденных на бронхофонограммах: в низкочастотном диапазоне (1,2—5 кГц) АКРД составил $0,32 \pm 0,03$ мкДж; в высокочастотном диапазоне (>5 кГц) $0,009 \pm 0,002$ мкДж. Анализ АКРД у новорожденных с БЛД на фоне ингаляций фенотерола + ипратропия бромид (Беродуал) показал снижение АКРД во всех частотных диапазонах: в низкочастотном диапазоне снизился с $0,32 \pm 0,03$ мкДж до $0,26 \pm 0,02$ мкДж, $p > 0,05$, в высокочастотном спектре с $0,009 \pm 0,002$ мкДж до $0,006 \pm 0,001$ мкДж. Через 3 нед на фоне проводимого лечения у новорожденных с использованием ингаляций фенотерола + ипратропия бромид + будесонид суспензия и улучшением в течении болезни показатели АКРД снижались: в низкочастотном диапазоне до $0,26 \pm 0,02$ мкДж, в высокочастотном диапазоне до $0,004 \pm 0,0006$ мкДж [24].

После проведенного лечения улучшалась клиническая симптоматика и в 2 раза улучшались показатели КБФГ, однако АКРД существенно превы-

шал контрольные показатели. Учитывая, что в основе БЛД лежат необратимые морфологические изменения в бронхолегочной системе, такие дети требуют длительного наблюдения, так как исходами БЛД могут быть obstructивные нарушения, хронический бронхит, бронхиальная астма. Поэтому важно своевременно выявлять бронхообструкцию и проводить ее коррекцию.

При ВУП, СДР, БЛД у новорожденных на респираторных паттернах максимальные изменения затрагивали высокочастотную область, однако в целом показатели были существенно ниже, чем у детей до 1 года.

Результаты исследования функции внешнего дыхания с помощью КБФГ у недоношенных новорожденных

Учитывая сложности исследования ФВД у недоношенных детей, проводилось определение ФВД методом КБФГ у 61 недоношенного ребенка с высоким риском развития БЛД [44].

В качестве нормативных показателей были использованы значения бронхофонограмм условно «здоровых» недоношенных детей, включенных в группу контроля. Показатель АКРД в высокочастотном спектре в группе сравнения составил 0,27 [0,16; 0,37] мкДж, в зоне средних частот — 0,29 [0,15; 0,46], в общем спектре АКРД составлял 0,58 [0,33; 0,84] мкДж [45]. Полученные данные имели распределение, отличное от нормального, что не позволяло применять к ним параметрические методы статистической обработки.

Полученные в ходе бронхофонографического обследования данные выявили наличие изменений у детей группы риска развития БЛД по сравнению с контрольными по таким показателям, как АКРД в среднечастотном и общем диапазонах (**табл. 12**).

При динамическом наблюдении у детей, сформировавших БЛД, получены статистически значимые отличия по основным паттернам КБФГ в виде увеличения АКРД в среднечастотном, высокочастотном и общем диапазоне. Такие акустические изменения подтверждают наличие бронхиальной обструкции и рестриктивных нарушений за счет формирующегося фиброза легочной паренхимы к 1-му месяцу жизни у недоношенных детей, развивших заболевание.

Полученные в ходе исследования значения АКРД в высокочастотном диапазоне у детей с БЛД (0,40 [0,12; 0,61] мкДж) были сопоставимы с тако-

Таблица 12. Показатели АКРД у новорожденных группы риска развития БЛД (РДС) и у детей группы контроля, Ме [QL;QU] (мкДж)

Частотный диапазон, кГц	РДС (n=61)	Группа контроля (n=45)	Wald Z-Value	p*
0,2—1,2	0,94 [0,14; 2,52]	1,12 [0,68; 2,09]	0,001	0,999
1,2—5	0,37 [0,06; 0,52]	0,29 [0,15; 0,46]	—4,107	<0,001
>5	0,15 [0,05; 0,42]	0,27 [0,16; 0,37]	0,053	0,150
0,2—12,5	0,65 [0,12; 1,01]	0,58 [0,33; 0,84]	3,328	<0,001

Примечание. * — сравнение двух групп переменных по критерию Вальда—Вольфовица.

Таблица 13. Показатели АКРД в период разрешения РДСН у новорожденных, сформировавших БЛД и без исхода в БЛД (мкДж)

Частотный диапазон, кГц	РДСН без исхода в БЛД (n=25)	РДСН с исходом в БЛД (n=36)	p*
0,2—1,2	0,86 [0,10; 2,06]	0,88 [0,14; 2,10]	0,083
1,2—5	0,25 [0,06; 0,50]	0,27 [0,11; 0,51]	0,054
>5	0,13 [0,04; 0,41]	0,18 [0,09; 0,55]	0,025
0,2—12,5	0,61 [0,12; 0,77]	0,66 [0,35; 0,89]	0,041

Примечание. * — сравнение двух групп переменных по критерию Манна—Уитни.

вым у детей с БА легкого персистирующего ($0,49 \pm 0,014$ мкДж) и интермиттирующего ($0,45 \pm 0,03$ мкДж) течения [55]. Таким образом, для недоношенных детей с БЛД, так же как и для детей с бронхиальной астмой, характерны изменения в легких, нарушающие бронхиальную проходимость и способствующие манифестации повторных эпизодов бронхиальной обструкции.

Было обнаружено, что у детей, которые в последующем сформировали БЛД, изменения в высокочастотном спектре КБФГ регистрировались уже в период разрешения РДС новорожденных (РДСН), то есть до клинических проявлений БЛД (табл. 13). Изменение показателей АКРД в в/ч и общем диапазоне в эти сроки можно объяснить наличием субклинической бронхообструкции, не выявляемой при обычной аускультации.

Таким образом, у недоношенных с РДСН раннее выявление признаков бронхообструкции в виде увеличения показателя АКРД в высокочастотном

диапазоне более 0,18 мкДж может свидетельствовать о возможном формировании БЛД [44, 45].

КБФГ может быть полезна для выявления детей с «новой» формой БЛД, так как известно, что для них характерна слабая клиническая выраженность БОС [69, 87].

Повторные исследования ФВД у детей с БЛД на фоне базисной терапии в возрасте 1 мес при отсутствии клинических проявлений показали наличие скрытой бронхообструкции. Показатель АКРД в высокочастотном спектре оставался более высоким (0,32 [0,05; 0,54] мкДж), чем в группе контроля (0,27[0,16; 0,37] мкДж), хотя и уменьшался в динамике. Подобная закономерность отмечена в других исследованиях [56].

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о наличии стойких изменений в легких и повышенной реактивности бронхиального дерева у детей с БЛД, сохраняющихся даже после нормализации клинической картины на фоне продолжающейся базисной терапии [24, 44, 45, 57].

Результаты КБФГ использованы в комплексной оценке риска развития БЛД с помощью метода логистического регрессионного анализа. Показано, что такие предикторы, как малый гестационный возраст (менее 32 нед), длительность ИВЛ (сутки), параметры ИВЛ, длительность кислородозависимости (сутки) в совокупности с данными бронхофонографии могут служить прогностическими критериями повышенного риска формирования БЛД и использованы на математической модели, описывающей вероятность возникновения БЛД у недоношенного ребенка.

Как показали расчеты, у детей, сформировавших БЛД, вероятность ее возникновения, оцененная на основании клинико-анамнестических данных, результатов КБФГ и генетического обследования, составляла от 53,8 до 97,5%; у детей проспективной группы без исхода в БЛД этот показатель был в пределах 36,5%.

Учитывая длительно сохраняющиеся изменения в легких у детей с БЛД, выявленные в ходе исследования, им необходим контроль функционального состояния органов дыхания путем проведения повторных КБФГ и коррекция терапии с учетом нормализации клинических, аускультативных показателей и ФВД.

Заключение

Создание метода компьютерной бронхофонографии (КБФГ) внесло большой вклад в развитие медицинской и биологической науки. В исследованиях, проводимых с помощью комплекса, в области медицинской науки широко принимают участие аспиранты, ординаторы и дипломники различных университетов по всей России. КБФГ — это новый способ представления диагностической информации при заболеваниях респираторной системы и оценки бронхиальной проходимости. Оценка АКРД в трех частотных диапазонах позволяет провести анализ нарушений в респираторном тракте, начиная с верхних дыхательных путей (при рините, риносинусите, аденоидах), гортани и достигая бронхов (бронхиты) и паренхимы легких (пневмония, альвеолит, БЛД). При помощи КБФГ возможна визуализация изменений спектральной плотности воздушного потока, обусловленных факторами турбулентности в респираторном тракте. В новой версии приборов Паттерн-02, работа над которыми началась в 2013 г., изменения коснулись всех составляющих комплекса. В качестве микрофона применена новая измерительная головка, которая используется в профессиональных шумомерах. Повышено качество звукозаписи с 8 бит до 16. Реализована возможность получать и визуализировать спектральные характеристики в реальном масштабе времени для проведения скрининговых обследований с оценкой параметров вдоха и выдоха и контролировать ритм дыхания. Для более детального изучения спектральных характеристик паттерна добавлены возможности 3D-просмотра объемных графических объектов, введен режим электронного спектрального калькулятора.

Проводится работа над мобильным устройством на базе Андроид, предназначенным пациенту для регистрации паттернов своего дыхания в различные периоды наблюдения.

Авторы надеются, что материал книги инициирует новые научные поисковые работы в области компьютерной бронхофонографии, и готовы сотрудничать для достижения новых совместных результатов.

Приложение

Группы медикаментов	Название	Дозировка
Антилейкотриеновые препараты	Montelukast (Сингуляр, Монтелар, Синглон, Монакс, Алмонт)	4, 5 или 10 мг Внутрь, перед сном, взрослым и детям старше 15 лет: по 1 таблетке (10 мг) в сутки, детям от 6 до 14 лет: по 1 таблетке жев. (5 мг) в сутки, от 2 до 5 лет: по 1 таблетке (4 мг) в сутки
	Zafirlukast (Аколат)	Взрослые и дети старше 7 лет: 1 таблетка 20 мг 2 раза в сутки
Кромоны	Cromoglicic acid	ДАИ 1 или 5 мг/1 доза
	Интал	раствор для ингаляций 10 мг/1 мл
	КромоГексал	раствор для ингаляций 10 мг/1 мл
	Nedocromil* sodium	
	Тайлед	
	Тайлед-минт	ДАИ 2 мг/1 доза
Ингаляционные глюкокортикостероиды	Beclametasone	
	Беклазон Эко	ДАИ 50 мкг, 100 мкг, 250 мкг/1 доза
	Беклазон Эко Легкое Дыхание	
	Беклоджет 250	ДЖЕТ система 250 мкг/1 доза
	Бекотид	ДАИ 50 мкг и 250 мкг/1 доза
	Кленил	ДАИ 50 мкг и 250 мкг/1 доза
	Кленил УДВ	ДЖЕТ система 50 и 250 мкг/1 доза суспензия для ингаляции 400 мкг/мл
	Budesonide	
	Бенакорт	ДПИ (Циклохалер) 100 и 200 мкг /1 доза раствор для ингаляции 0,25 мг и 0,5 мг/мл
	Буденит Стери-Неб	Суспензия для ингаляции 0,25 мг и 0,5 мг/мл
	Пульмикорт	Суспензия для ингаляции 0,25 мг и 0,5 мг/мл
	Пульмикорт	ДПИ (Турбухалер) 100 и 200 мкг/1 доза
	Турбухалер	
	Тафен Новолайзер	ДПИ (Новолайзер) 200 мкг/1 доза
	Cyclosonide Альвеско	ДАИ 40 мкг, 80 мкг и 160 мкг/1 доза
	Fluticasone Фликсотид	ДАИ 50 мкг, 125 мкг и 250 мкг/1 доза
	Mometasone Асманекс Твистхейлер	ДПИ 200 и 400 мкг/1 доза

Интраназальные глюкокортикостероиды	Беклометазона дипропионат	С 6 лет
	Будесонид	С 6 лет
	Мометазона фураат	С 2 лет
	Флутиказона пропионат	С 4 лет
	Флутиказона фураат	С 2 лет
β_2 -агонисты длительного действия	Formoterol	
	Атимос	ДАИ 12 мкг/1 доза
	Оксис Турбухалер	ДПИ (Турбухалер) 4,5 и 9 мкг/1 доза
	Форадил	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг
	Salmeterol Серевент	ДАИ 25 мкг
Комбинированный β_2 -агонист ДД и ИГКС	Beclometasone + Formoterol Фостер	ДАИ 100/6 мкг
	Budesonide + Formoterol	
	Симбикорт	
	Турбухалер	ДПИ (Турбухалер) 80/4,5 мкг, 160/4,5 мкг и 320/9 мкг
	Форадил Комби	Капсулы с порошком для ингаляций набор: будесонид 200 и 400 мкг, форадил 12 мкг
	Salmeterol + Fluticasone Серетид	ДАИ 25/50 мкг, 25/125 и 25/250 мкг
	Серетид Мультидиск	ДПИ (Мультидиск)
	Тевакомб	ДАИ 25/50 мкг, 25/125 и 25/250 мкг
β_2 -агонисты короткого действия	Fenoterol (Беротек Беротек Н	1 капля = 50 мкг фенотерола гидробромида подростки старше 12 лет: 0,5 мл (10 капель = 0,5 мг фенотерола гидробромида), в тяжелых случаях — от 1 до 1,25 мл (20—25 капель = 1—1,25 мг фенотерола гидробромида); Дети от 6 до 12 лет: 0,25—0,5 мл (5—10 капель = 0,25—0,5 мг фенотерола гидробромида) Дети до 6 лет (с массой тела менее 22 кг): около 50 мкг/кг на прием (5—20 капель = 0,25—1 мг) до 3 раз в день
	Salbutamol Вентолин Саламол	Раствор для ингаляций 1 мг/1 мл: амп. 2,5 мл. Взрослые и дети старше 1,5 года Средняя начальная доза салбутамола, вводимого ингаляционно с помощью небулайзера, составляет 2,5 мг, но может быть увеличена до 5 мг. Ингаляции можно повторять 4 раза в сутки

М-холинолитики	Ipratropium bromid (Атровент)	1 капля = 0,0125 мг ипратропия бромида. Взрослые и дети старше 12 лет: По 2,0 мл (40 капель = 0,5 мг) 3—4 раза в день. Максимальная суточная доза — 8,0 мл (2 мг). Дети от 6 до 12 лет: по 1,0 мл (20 капель = 0,25 мг) 3—4 раза в день. Максимальная суточная доза — 4 мл (1 мг). Дети до 6 лет: по 0,4—1,0 мл (8—20 капель = 0,1—0,25 мг) 3—4 раза в день
	Тиотропия бромид (Tiotropium bromide) Спирива	капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг
Комбинирован- ный β_2 -агонист и М-холинолитик	Ipratropium bromide + salbutamol (Ипрамол)	Раствор для ингаляций ипратропия бромид 200 мкг + сальбутамол 1 мг/1 мл: 2,5 мл амп. Взрослые и дети старше 12 лет: 1 небула — 3—4 раза в день
	Ipratropium bromid + fenoterol (Беродуал)	У подростков старше 12 лет: 1—2 мл (20—40 капель) до 4 раз в сутки. У детей в возрасте 6—12 лет: 0,5—1 мл (10—20 капель) до 4 раз в сутки. У детей в возрасте младше 6 лет (масса тела которых составляет менее 22 кг): 25 мкг ипратропия бромида и 50 мкг фено- терола гидробромида = 0,1 мл (2 капли) на кг массы тела (на одну дозу), но не более 0,5 мл (10 капель) (на одну дозу) до 3 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 1,5 мл

Литература

1. Анохин М.И. *Компьютерная спирометрия у детей*. М.: Бином; 2012.
2. Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Сюракшина М.В. Особенности развития бронхообструктивного синдрома у детей первых лет жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;2:81-82.
3. Батищев Э.М., Бойко И.А., Коренбаум В.И. и др. Акустическая интраскопия легких на основе спектрального анализа перкуторных звуков. *Вестник новых медицинских технологий*. 2003;10(1-2):8-9.
4. Бераия Т.Т., Геппе Н.А. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия. Аллергические заболевания*. 2008;1:50-53.
5. Боровкова А.М. *Разработка научных основ аппаратно-программного метода оценки воздействия вредных производственных факторов на персонал в энергетике*: Дис. ... канд. техн. наук. М. 2010.
6. Боровкова А.М., Малышев В.С. *Ранняя диагностика заболеваний легких с помощью компьютерного комплекса Паттерн*. Материалы VIII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» (Москва, 25—27 ноября 2009 г.). М. 2009;311-312.
7. Бубнов В.Г., Бубнова Н.В. *Основы медицинских знаний*. Учебно-практическое пособие. М.: АСТ; 2004.
8. Геппе Н.А., Бераия Т.Т. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы у детей. *Cons Med Педиатрия*. 2008;1:50-53.
9. Геппе Н.А., Батырева О.В., Малышев В.С. Волнообразное течение бронхиальной астмы у детей. Терапия обострения. *Трудный пациент*. 2007;5(2):43-46.
10. Геппе Н.А., Батырева О.В., Малышев В.С. Фармакотерапия бронхиальной астмы у детей. Комбинированная бронхолитическая терапия обострения бронхиальной астмы у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2007;1:38-42.
11. Геппе Н.А., Батырева О.В., Малявина У.С., Малышев В.С. Аллергический ринит: новое в терапии. *Доктор.Ру. Педиатрия*. Гастроэнтерология. 2010;5(56):11-16.
12. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Шаталина С.И. Рациональная терапия ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме у детей. *Медицинский совет. Педиатрия*. 2016;1:63-66.
13. Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н., Селиверстова Н.А., Поденова Т.А. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2002;5:33-39.
14. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Бераия Т.Т., Малышев В.С., Утюшева М.Г. Особенности комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей с контролем функции легких методом бронхофонографии. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4(4):71-76.
15. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С., Утюшева М.Г., Старостина Л.С., Озерская И.В. Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста. *Пульмонология*. 2008;3:38-41.
16. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. Эффективная фармакотерапия. *Педиатрия*. 2011;1:58-62.
17. Геппе Н.А., Фарбер И.М., Малявина У.С., Малышев В.С., Шаталина С.И., Великорецкая М.Д., Крылова Н.А. Барьерные методы в терапии аллергического ринита у детей. *Фарма-тека. Дерматология/Аллергология*. 2016;2-16:27-33.
18. Геппе Н.А., Шаталина С.И. *Бронхолитическая эффективность различных препаратов у детей с бронхиальной астмой*. Сборник тезисов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 23—27 апреля 2012;253.
19. Геппе Н.А., Шаталина С.И., Колосова Н.Г., Машукова Н.Г., Малышев В.С. Комбинированный препарат будесонид/формотерол в контроле обострений бронхиальной астмы у детей. *Доктор.ру*. 2013;3:16-24.

20. Геппе Н.А., Шаталина С.И., Крылова Н.А., Малышев В.С. Физиотерапевтическое лечение детей с обструктивным бронхитом и затяжным кашлем. *Сеченовский вестник*. 2014;2(16).
21. Гилев С.Е. *Обучение нейронных сетей: методы, алгоритмы, тестовые испытания, примеры приложения*: Дис. ... канд. физ.-мат.наук. Красноярск: КГТУ; 1997.
22. Горбань А.Н. *Нейронные сети на персональных компьютерах*. Новосибирск: Наука; 1996.
23. Гриппи М.А. Патопфизиология легких. М.: Бином; 1997.
24. Егорова В.Б. *Диагностическое значение компьютерной бронхофонографии при заболеваниях органов дыхания у новорожденных*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2006.
25. Егорова В.Б., Ханды М.В., Геппе Н.А. Функциональная диагностика заболеваний органов дыхания у новорожденных. Материалы XI конгресса педиатров России. *Актуальные проблемы педиатрии*. М. 2007;224.
26. *Исследование бронхиальной обструкции при бронхиальной астме (БА) с помощью туссофонобарографии*. Под ред. Провоторова М., Семенковой Г.Г. 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 2003.
27. *История стетоскопа, или как Рене Лаэннек услышал мелодию юного сердца* <http://medvesti.com/sovetu/2036-istoriya-stetoskopa-ili-kak-rene-laennek-uslyshal-melodiyu-yunogo-serdca.html>
28. Кирюхина Л.Д., Аганезова Е.С., Каменева М.Ю., Яковлева Н.Г. Диагностика нарушений механики дыхания у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких с помощью импульсной осциллометрии. *Болезни органов дыхания*. 2005;1(2):9-13.
29. Кобринский Б.А. *Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей*. М.: Детстомиздат; 2000;152.
30. Коренбаум В.И., Бондарь Г.Н., Костив А.Е. *Акустическая диагностика системы дыхания человека на основе оценки спектральных характеристик проведенных голосовых звуков*. Сборник трудов XVI сессии Российского акустического общества. М.: ГЕОС; 2005;135-138.
31. Коренбаум В.И., Кулаков Ю.В., Горшков С.В. Диагностика патологических изменений трахеобронхиального дерева методом трахеофонографии. *Здоровье Медицинская экология Наука*. 2002;4-5:67-68.
32. Коренбаум В.И., Почекутова И.А., Кулаков Ю.В. и др. Акустическая диагностика системы дыхания человека на основе объективного анализа дыхательных звуков. *Вестник ДВО РАН*. 2004;5:68-79.
33. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А. Кулаков Ю.В. Особенности акустических явлений, наблюдаемых при аускультации легких. *Акустический журнал*. 2003;49(3):376-388.
34. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А. Кулаков Ю.В. Особенности передачи звука голоса человека на стенку грудной клетки. *Акустический журнал*. 1998;44(3):380-390.
35. Кулаков Ю.В., Малышенко И. Ю., Коренбаум В.И. Возможности комбинированной бронхофонографии в диагностике пневманий. *Пульмонология*. 2002;5:29-32.
36. Лукина О. Ф., Куличенко Т. В., Гончарова Н. В. Провокационные тесты у детей с бронхиальной астмой. *Пульмонология (Приложение)*. 2002;96.
37. Малахов А.Б., Шаталина С.И., Дронов И.А., Сапунова А.В. Применение фенспирида в лечении детей с острыми респираторными инфекциями. *Фарматека. Педиатрия*. 2016;1:76-79.
38. Малюжинская Н.В., Гарина М. В., Шаталин А. В. и др. Метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, основанный на технике кратковременного прерывания потока. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(5):30-34.
39. Малюжинская Н.В., Разваляева А. В., Гарина М. В. Метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, основанный на технике кратковременного прерывания потока: Применение проб с бронхолитиками. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(3):38-46.
40. Манджони С. *Секреты клинической диагностики*. Пер. с англ. Под ред. Струтынского А.В., Гапоненкова Ю.П. М.: «Издательство БИНОМ»; 2004.

41. Молдованова Л.М., Кулаков Ю.В., Коренбаум В.И., Исакова Н.Н. *Билатеральная бронхофонография — акустический метод выявления патологического очага в легком*. 13-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. 2003.
42. Науменко Ж.К., Неклюдова Г. В., Чикина С. Ю., Черняк А.В., Новые функциональные методы исследования: импульсная осциллометрия и бронхофонография. *Практическая пульмонология*. 2007;2:14-17.
43. *Научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия»*. М. 2012.
44. Павлинова Е.Б., Оксеньчук Т. В., Кривцова Л.А. Бронхофонография как метод для прогнозирования исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(4):123-129.
45. Павлинова Е.Б., Оксеньчук Т.В., Кривцова Л.А., Синевич О.Ю. Сравнительная характеристика дыхательных паттернов недоношенных детей по результатам бронхофонографии. *Педиатрия*. 2010;89(4):40-45.
46. Провоторов В.М., Чесноков П.Е., Прицепов Ю.Л., Семенкова Г.Г., Кузнецов С.И., Уваров А.Е. *Клиническое применение туссографа для мониторинга кашля*. 3-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Тезисы. СПб. 1992.
47. *РАДАР. Аллергический ринит у детей. Рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините*. Модераторы программы: Ревякина В.А., Дайхес Н.А., Геппе Н.А. М. 2015.
48. Ревякина В.А. Аллергический ринит у детей. Современные тенденции в диагностике и терапии. *Consilium medicum/Педиатрия*. 2010;2:29-34.
49. Савельев Б.П. *Функциональные параметры системы дыхания у здоровых и больных детей в покое и при нагрузке*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1997.
50. Савельев Б.П., Ширияева И.С. *Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков*. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001.
51. Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Практическая пульмонология*. 2013;2:38-41.
52. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М. *Оценка проводимой терапии больных бронхиальной астмой (БА) с помощью методов туссографии и туссофонобарографии*. 13-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. 2003.
53. Сильвестров В.П., Семин С.Н. и др. Возможности капнографии в ранней диагностике обструктивных нарушений вентиляции. *Терапевтический архив*. 1989;61(3):91-94.
54. Старостина Л.С. *Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2009.
55. Сюракшина М.В. *Функциональная характеристика течения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2008.
56. Тресорукова О.В. Использование бронхофонографии в диагностике бронхолегочных заболеваний у недоношенных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(5):13-134.
57. Тресорукова О.В. Оценка функционального состояния дыхательной системы новорожденных детей по результатам бронхофонографии. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6:5:115-117.
58. Фаллер А., Шюнке М. *Анатомия и физиология человека*. Пер. с англ. М.: Бином, лаборатория знаний; 2008.
59. *Физиология человека*. Под ред. Покровского В.М., Коротько Г.Ф. М.: Медицина; 2003. (Электронный учебник).
60. Хан М.А. *Методические рекомендации «Применение электромагнитного излучения (ЭМИ) сантиметрового диапазона нетепловой интенсивности от аппарата Астер при заболеваниях органов дыхания у детей»*. М. 2011.
61. Харкевич А.А. *Спектры и анализ*. М.: Государственное издательство физико-математической литературы; 1962.
62. Хомич А.В., Степанян И.В., Карпишук А. В. Диагностика хронического пылевого бронхита по данным акустической спирометрии с применением блочных нейронных сетей. *Информационные процессы*. 2005;5(5):405-413.

63. Цывкина А.А., Лусс Л.В., Царев С.В., Шартанова Н.В. Эффективность и безопасность спрея Превалин в терапии аллергического ринита. *Российский аллергологический журнал*. 2012;5:55-59.
64. Черная Н.Л., Фомина О.В., Иванова И.В. Диагностика ранних нарушений функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой по данным импульсной осциллометрии. *Пульмонология*. 2007;4.
65. Шакула А.В. и др. Применение электромагнитного излучения сантиметрового диапазона в комплексной медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях поликлиники. *Вестник восстановительной медицины*. 2010;2:59-62.
66. Шаталина С.И. *Неотложная и отдаленная эффективность комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2013.
67. Шкундин С.З., Румянцева В.А. Повышение точности измерения скорости воздушного потока акустическим анемометром. *Измерительная техника*. 2001;1:54-57.
68. Bates JHT, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing, on behalf of the ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *Eur Respir J*. 2000;16:1180-1192.
69. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate*. 2005;88(3):181-191.
70. Brattsand R, Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin Ther*. 2003;25(suppl):28-41.
71. Camargo CA Jr et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64:1054-1106.
72. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;2:CD007313.
73. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21(1):CD007085. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD005307.
74. Chen AH et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respirology*. 2013;18:47-52.
75. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956;6(6):587-594.
76. Edsbäcker S, Jendbro M. *Modes to achieve topical selectivity of inhaled glucocorticosteroids*. Focus on budesonide. Proc Respiratory Drug Delivery Meeting IV. Hilton Head, USA. 1998.
77. Forgacs P. The functional basis of pulmonary sounds. *Chest*. 1978;73(3):399-405.
78. Gavriely N, Shee TR, Cugell DW, Grotberg JB. Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes. *J Appl Physiol*. 1989;66(5):2251-2261.
79. Geppe NA, Shatalina SI, Kolosova NG, Malishev VS. *CBFG — method of assessment of respiratory function in asthmatic children*. Abstracts of annual congress of ERS. Barselona, 7—11 september 2013;48.
80. Geppe NA, Shatalina SI, Kolosova NG, Starostina LS, Malishev VS, Borovkova A. *Computer bronchophonography is a new lung function diagnostic method in children*. Annual congress of ERS. Munich, 6—10 september 2014.
81. Geppe N, Shatalina S, Malishev V, Starostina L, Kolosova N, Borovkova A, Buharov D. *Computer bronchophonography as a new method for lung function assessment in children with bronchopulmonary diseases*. 40-th International lung sounds association conference. St. Petersburg, Russia, 24th—25th September 2015; сборник тезисов на CD:24-25.
82. Gibson Peter G, Saltos Nicolas, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:32-36.
83. Haefeli-Bleuer B, Weibel ER. Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anat Rec*. 1988;220:70-95.

84. Hardin JG, Patterson JL. Monitoring the state of the human airways by analysis of respiratory sound. *Acta Astronautica*. 1979;9:1137-1151.
85. Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J*. 2001;18(3):564-570.
86. Jainandath Anil K, Artificial Neural Networks. *A Tutorial, Computer*. 1996;29(3):31-14.
87. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2011;23(2):167-172.
88. Kemp P et al. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:231-239.
89. Miller-Larsson A et al. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1455-1461.
90. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):194-138.
91. Pasterkamp H, Brand Paul LP, Everard M, Garcia-Marcos L, Melbye H, Priftis KN. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur Respir J*. 2016;47:724-732.
92. Schroter RC, Sudlow MF. Flow patterns in models of the human bronchial airways. *Respir Physiol*. 1969;7:341-355.
93. Sovijärvi ARA, Vanderschoot J, Earis JE. Standardization of computerized respiratory sound analysis. *Eur Respir Rev*. 2000;10:77:585.
94. Stoelzel K, Bothe G, Chong Pee Win, Lenarz M. Safety and efficacy of Nasya/Prevalin in reducing symptoms of allergic rhinitis. *Clin Respir J*. 2014;8:382-390.
95. Vaghi A et al. In vitro comparison of nebulised budesonide (Pulmicort Respules) and beclomethasone dipropionate (Clenil per Aerosol). *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(2):151-153.
96. Wodicka GR, Stevens KN, Golub HL, Shannon DC. Spectral Characteristics of Sound Transmission in the Human Respiratory System. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1990;37:1130-1134.