

Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет

Е.Г.Фурман¹, Е.И.Кондратьева², А.В.Черняк³, В.В.Шадрина¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Фурман Евгений Григорьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-85-80; e-mail: elenafpk@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Черняк Александр Владимирович, к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; SPIN-код: 9328-6440; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Шадрина Вера Владиславовна, к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru

Резюме

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное заболевание, при котором прогрессирует поражение органов дыхания. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) у больных МВ может быть значимо для определения объема терапии и тактики ведения пациентов. Однако у детей до 6-летнего возраста оценка ФВД особенно затруднена. В статье приводятся данные литературы по анализу возможностей исследования функции легких у больных МВ детей в возрасте до 6 лет для оценки тяжести заболевания, его прогрессирования и мониторинга эффективности лечения.

Ключевые слова: функция внешнего дыхания, дети моложе 6 лет, муковисцидоз, определение сопротивления дыхательных путей, оценка равномерности вентиляции легких.

Для цитирования: Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Шадрина В.В. Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 739–744. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744

The age-related assessment of pulmonary function in children with cystic fibrosis aged below 6 years

Evgeniy G. Furman¹, Elena I. Kondrat'eva², Aleksandr V. Chernyak³, Vera V. Shadrina¹

- 1 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after academician E.A.Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm', 614000, Russia;
- 2 – Federal State Budgetary Scientific Institution "Medical and Genetic Scientific Center named after academician N.P.Bochkov": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 115522, Russia;
- 3 – Federal State Budgetary Institution "Scientific and Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Evgeniy G. Furman – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of the Intermediate Level and Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru

Elena I. Kondrat'eva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Scientific Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Medical Genetic Scientific Center named after academician N.P.Bochkov"; tel.: (495) 111-85-80; e-mail: elenafpk@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Aleksandr V. Chernyak – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Examination Methods, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency; SPIN-code: 9328-6440; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Vera V. Shadrina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Intermediate Level and Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a severe hereditary disease associated with progressive impairment of respiratory organs. Pulmonary function test (PFT) in CF patients may be relevant for determination of therapy level and patient management strategy. However, PFT is particularly difficult in children

aged below 6 years. Literature data concerning options for pulmonary function analysis in children aged below 6 years with CF for assessment of disease severity, progression and monitoring of treatment efficacy are provided in the article.

Key words: pulmonary function, children aged below 6 years, cystic fibrosis, airway resistance, evaluation of lung ventilation uniformity.

For citation: Furman E.G., Kondrat'eva E.I., Chernyak A.V., Shadrina V.V. The age-related assessment of pulmonary function in children with cystic fibrosis aged below 6 years. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 739–744 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744

Разработка и внедрение методов оценки функции внешнего дыхания (ФВД) у детей раннего и дошкольного возраста с муковисцидозом (МВ) проводится уже около 40 лет [1, 2]. За этот период опубликовано около 200 работ, посвященных этой проблеме. В совместном заявлении Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) [3] отмечено, что целый ряд методов целесообразно использовать для раннего выявления отклонений со стороны функции легких у детей с МВ раннего и дошкольного возраста. Итогом обсуждения данного вопроса явилось издание клинических рекомендаций / заявления экспертной группы ATS (2013) по оценке ФВД у младенцев и дошкольников [4], в которых отдельные разделы посвящены МВ; при этом подчеркивалось, что методы осуществимы, существует коммерческое оборудование, разработаны нормативы; указывалось также, какую информацию дает при МВ применение каждого из методов.

В настоящее время при оценке ФВД у детей раннего и дошкольного возраста принято использовать следующие термины:

- «метод исследования младенческой ФВД» применяется для обозначения исследования ФВД у спящих младенцев и маленьких детей (как правило, моложе 2-летнего возраста);
- «метод исследования ФВД у дошкольников» используется для обозначения тестов, применяемых у бодрствующих детей (обычно в возрасте 3–6 лет).

Оценка ФВД у детей в возрасте 2–3 лет затруднена вследствие возрастных психологических особенностей. Они с трудом идут на контакт с врачом функциональной диагностики и не готовы выполнять его требования. Поэтому часто исследователи предпочитают отложить оценку ФВД до достижения пациентами возраста старше 3 лет.

Специалисты Рабочей группы ATS по оптимальным методам мониторинга ФВД при МВ, бронхолегочной дисплазии и рецидивирующих обструкциях у детей моложе 6 лет выступили с рядом предложений [4].

Для оценки ФВД у детей моложе 6 лет рекомендованы перечисленные далее методы, по результатам которых продемонстрирована безопасность, воспроизводимость и осуществимость, однако для их применения требуется специально обученный персонал, а дети должны находиться в состоянии покоя или седации:

- исследование младенческой ФВД (метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией и младенческая плетизмография).
- исследование ФВД у дошкольников:

- спирометрия;
- оценка удельного специфического сопротивления дыхательных путей (sR_{aw});
- оценка сопротивления дыхательных путей, измеренного при помощи техники прерывания потока (R_{int});
- метод форсированных импульсных осцилляций (*forced oscillation technique – FOT*) (импульсная осциллометрия);
- метод вымывания инертного газа при множественном дыхании (многократных циклах дыхания);

Поскольку исследование проводилось в США, указывалось, что референсные значения для перечисленных методов определялись преимущественно для неиспаноязычных детей-европеоидов и зависели от конкретного устройства и используемой техники.

Выбор теста для обнаружения патологических изменений обусловлен конкретными заболеваниями органов дыхания, а также индивидуальными патофизиологическими особенностями пациента. Например, при применении метода исследования младенческой ФВД (в частности, с помощью техники быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией) обнаруживались начальные изменения ФВД у детей с МВ в раннем возрасте. При применении метода вымывания инертного газа при множественном дыхании наилучшим образом выявлялись патологические изменения у детей с МВ по сравнению со здоровыми в дошкольном возрасте путем обнаружения ранней неоднородной и локальной обструкции дыхательных путей.

Так же, как у детей старшего возраста, при регулярном мониторинге ФВД у детей с МВ в возрасте до 6 лет улучшается выявление ранних проявлений заболевания и обострений со стороны легких, что позволит своевременно начать терапию. Сейчас благодаря развитию технологий становятся доступными наиболее чувствительные тесты для выявления МВ, например, тест вымывания инертного газа при множественном дыхании [5, 6].

Краткая информация по преимуществам и недостаткам представленных методов приводится в сводной таблице.

Обзор некоторых методов исследования функции внешнего дыхания у младенцев, детей раннего и дошкольного возраста

Метод исследования младенческой функции внешнего дыхания (быстрая торакоабдоминальная компрессия с принудительной вентиляцией и младенческая плетизмография). В основном применяется в крупных научно-исследовательских центрах и требует специ-

Таблица
Методы оценки функции внешнего дыхания у детей моложе 6 лет
Table

Summary table of respiratory function assessment methods in children aged below 6 years

	Грудной возраст			Дошкольный возраст			
	RVRTC	Pleth	Spiro	sR _{aw}	R _{int}	FOT	MBW
Коммерческое оборудование	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Стандартизированный регламент	Да	Да	Да	Нет	Да	Да	Да
Безопасность	Да*	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Осуществимость	Да*	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Достаточные справочные данные популяционного уровня	Нет†	Нет†	Да**	Нет	Да**	Да**	Да**
Измерение интрасубъектной вариабельности во время теста	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Отличие пациентов с заболеваниями от здоровых лиц контрольной группы при:							
• МВ	Да	Да	Да [§]	Да	Нет	Противоречивые данные	Да
• рецидивирующей бронхообструкции	Да	Нет	Да***	Изучается	Да***	Изучается	Вероятно, да

Примечание: FOT (*forced oscillation technique*) – метод форсированных осцилляций (импульсная осциллометрия); MBW (*multiple-breath inert gas washout*) – метод вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания; Pleth (*plethysmography*) – плевтизмография; R_{int} (*interrupter resistance*) – определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока; RVRTC (*raised-volume rapid thoracoabdominal compression*) – метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией; Spiro (*spirometry*) – спирография; sR_{aw} (*specific airway resistance*) – специфическое удельное сопротивление дыхательных путей; МВ – муковисцидоз; * – в проведенных экспериментах с углубленной подготовкой; ** – преимущественно для светлокожих детей нелатиноамериканского происхождения, зависит от конкретного использованного оборудования / метода; *** – ответ на бронходилататоры по сравнению с базисными значениями, более показателен для различия пациентов с заболеваниями и здоровой контрольной группы; † – данные справочного характера, не подтвержденные для коммерческих устройств; § – существенное совпадение между пациентами с муковисцидозом и контрольной группой; MBW более показателен в дошкольном возрасте. Note: FOT is the forced oscillation technique (impulse oscillometry); MBW is the multiple-breath inert gas washout technique; Pleth is plethysmography; R_{int} is interrupter resistance, determination of the respiratory airways resistance by air flow interrupting method; RVRTC is raised-volume rapid thoracoabdominal compression method; Spiro is spirometry; sRaw is specific airway resistance; *, in conducted experiments with advanced preparation; **, primarily for fair-skinned non-Latin children, depending on the specific equipment/method used; ***, bronchodilator response compared to the baseline values is more indicative for the difference between patients with diseases and healthy control group; †, reference data, not confirmed for commercial devices; §, substantial overlap between cystic fibrosis patients and control group; MBW is more representative at preschool age.

ального оборудования. Обследование можно проводить детям в возрасте от 6 мес. и старше при использовании седации. Отмечается снижение показателей форсированных экспираторных потоков при асимптомном МВ и у грудных детей с МВ, выявленном по результатам неонатального скрининга.

В мультицентровом исследовании младенческой ФВД у детей в возрасте от 6 до 12 мес. по сравнению со здоровыми младенцами установлено изменение показателей максимальной объемной скорости при 75 % форсированной жизненной емкости легких (МОС₇₅), общей емкости легких, функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких, остаточного объема легких (ООЛ) [6]. Больше снижение показателей функции легких в младенческом возрасте выявлено по данным исследования у больных с проявлениями легочных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [7]. Установлено повышение ФОЕ почти у 70 % младенцев с МВ и увеличение ООЛ в 55 % случаев [6]; показатель ФОЕ был связан с плотностью патогенов в нижних дыхательных путях [8].

Оценка сопротивления дыхательных путей, измененного при помощи техники прерывания потока (R_{int}). Быстрая, неинвазивная оценка вентиляционной функции выполняется при обычном дыхании обследуемого без использования дорогостоящего оборудования. При использовании этой методики

кратковременно перекрывается дыхательный поток (примерно на 100 мс). R_{int} рассчитывается из отношения изменения давления потока в дыхательных путях до или после окклюзии (в зависимости от применяемой техники), что позволяет широко применять данный метод у детей дошкольного возраста с 3 лет 9, а в некоторых случаях – уже на 1-м году жизни, начиная с 3-месячного возраста (результативнее у этих детей проводить исследование во сне через 20–30 мин после кормления [10]). Однако применение метода R_{int} у новорожденных и грудных младенцев может быть ограничено низкими пиковыми показателями выдоха [11].

Специалистами ATS совместно с ERS рекомендовано при исследовании вентиляционной функции методом R_{int} проводить окклюзию дыхательных путей во время выдоха. В настоящее время доступно коммерческое оборудование, отработана стандартная методика исследования, имеются данные по безопасности обследования, осуществимости и воспроизводимости. Для расчета должного сопротивления дыхательных путей (кПа / с / л) с учетом длины тела ребенка может использоваться формула *McKenzie*:

$$1,275 - 0,006 \times \text{показатель длины тела (см)}$$

Исследования, посвященные оценке R_{int} у детей с МВ в возрасте до 6 лет, пока немногочисленны [12]. В одном из них [13] установлена корреляция между

R_{int} и другими показателями функции легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — sR_{aw} , MOC_{25-75}), в другом [14] — R_{int} так же положительно коррелировал со спирометрическими параметрами, однако оказался недостаточно точным, чтобы заменить спирометрию при оценке ответа на применение бронходилататора у детей в возрасте 5–18 лет. В исследованиях [11, 15] различий между показателями больных МВ и здоровыми не выявлено.

Метод импульсной осциллометрии (форсированных импульсных осцилляций (*forced oscillation technique* — FOT)). Это еще одна простая техника оценки дыхательной механики и R_{aw} , при которой требуется меньшее сотрудничество ребенка с аппаратом, чем при спирометрии. Во время проведения FOT обследуемому подается в рот колебательный поток с последующим измерением результирующего колебательного потока [16]. Форсированные осцилляции вызывают колебательные движения стенок дыхательных путей. При использовании FOT используются осцилляции с частотным диапазоном от 4 до 48 Гц. Для каждой частоты рассчитывается резистивная составляющая импеданса при частоте f Гц (R_f) и суммарная величина эластического и инерционного сопротивлений аппарата вентиляции (X_f — реактивная составляющая импеданса при частоте f Гц, или реактанс). С помощью FOT можно дифференцировать рестриктивные и обструктивные нарушения легочной вентиляции, определить уровень бронхиальной обструкции (проксимальный или дистальный).

Существуют противоречивые данные о диагностической ценности применения FOT у маленьких детей с МВ. В исследовании 17 установлены измененные показатели R_f и X_f , в других исследованиях это не подтверждено [18]. *C.L. Gangell et al.* [19] сообщает о том, что при увеличении значений R_f и уменьшении X_f показатели были хуже у пациентов с симптомами заболевания в предыдущий месяц, чем у бессимптомных больных.

Метод вымывания инертного газа при множественном дыхании. При проведении теста вымывания газа методом множественного дыхания пациент спокойно непрерывно дышит, при использовании данной методики не требуется высокой кооперации и координации с пациентом, что дает возможность использовать его в педиатрической практике. При тестах вымывания газа предложено использовать меченые инертные газы, такие как фторид серы и гелий (см. рисунок). До последнего времени метод вымывания газа с использованием масс-спектрометров для измерения уровня фторида серы (SF_6), гелия и азота (N_2) не находил широкого распространения из-за высокой стоимости оборудования, обследования проводились лишь в специализированных центрах [20]. С целью ранней диагностики структурно-функциональных нарушений при МВ, а также мониторинга прогрессирования функциональных нарушений при МВ ATS / ERS рекомендовано более широкое внедрение данного метода в клиническую практику для детей 2–6 лет [21].

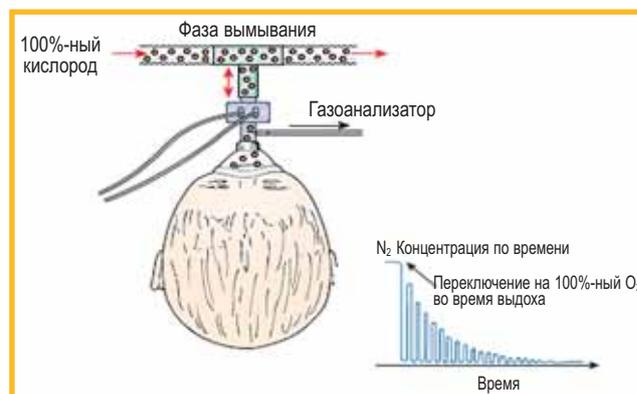


Рисунок. Схематичное представление метода вымывания газа азота (N_2) при множественном дыхании [22]

Figure. Schematic representation of multiple-breath nitrogen (N_2) gas washout technique [22]

Возможность выполнить тест у детей без седации зависела от возраста: в возрасте 2,5–3 лет — до 30 %, старше 3 лет — до 70 % [23]. С целью повышения эффективности выполнения теста у младенцев с МВ моложе 2,5 года использовалась седация, при этом условии индекс легочного клиренса (*lung clearance index* — LCI) оказывался увеличенным по сравнению со здоровыми [24–26]. При обследовании детей с МВ дошкольного возраста (2–5 лет) выявлено, что неравномерность вентиляции определена в 73 % случаев, тогда как изменения показателей бодиплетизмографии — в 47 %, спирометрии — всего в 13 %. У детей с *Pseudomonas aeruginosa* LCI был достоверно выше, чем у остальных, при этом другие показатели легочной функции достоверно не различались [27]. Увеличение LCI явилось полезным маркером для мониторинга раннего прогрессирования МВ у детей старше 2,5 года [28]. Установлено, что увеличение LCI более чем на 17 % по сравнению с предыдущим измерением у клинически стабильных пациентов старше 6 лет с МВ может указывать на раннее прогрессирование заболевания легких [29].

Заключение

Таким образом, в настоящее время существуют несколько стандартизированных методов исследования ФВД у детей с МВ до 6 лет. Несмотря на отсутствие соответствующего оборудования во многих центрах, ведущие центры для больных МВ должны оснащаться таким современным оборудованием, а методы исследования ФВД у дошкольников — шире внедряться в практику. При этом требуются дополнительные исследования, по результатам которых подтвердились бы достоинства и недостатки каждой методики.

При использовании указанных методов в детской пульмонологической клинической практике возможно своевременно контролировать прогрессирование болезни, проводить коррекцию и оценивать эффективность терапии при МВ у детей, начиная с 2-летнего возраста.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

- Godfrey S., Mearns M., Howlett G. Serial lung function studies in cystic fibrosis in the first 5 years of life. *Arch. Dis. Child.* 1978; 53 (1): 83–85. DOI: 10.1136/adc.53.1.83.
- Beardmore C.S., Bar-Yishay E., Maayan C. et al. Lung function in infants with cystic fibrosis. *Thorax.* 1988; 43 (7): 545–551.
- Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (12): 1304–1345. DOI: 10.1164/rccm.200605-642ST.
- Rosenfeld M., Allen J., Arets B.H. et al. An Official American Thoracic Society workshop report: Optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): S1–11. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201301-017ST.
- Fainardi V., Lombardi E. Lung function tests to monitor respiratory disease in preschool children. *Acta Biomed.* 2018; 89 (2): 148–156. DOI: 10.23750/abm.v89i2.7155.
- Davis S.D., Rosenfeld M., Kerby G.S. et al. Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (11): 1387–1397. DOI: 10.1164/rccm.200908-1236OC.
- Pillarsetti N., Williamson E., Linnane B. et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 75–81. DOI: 10.1164/rccm.201011-1892OC.
- Peterson-Carmichael S.L., Harris W.T., Goel R. Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44 (5): 503–511. DOI: 10.1002/ppul.21044.
- Фурман Е.Г., Пономарева М.С., Ярулина А.М. и др. Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока. *Пульмонология.* 2009; (1): 55–58.
- Жданович Е.А., Фурман Е.Г., Карпова И.А., Палкин С.Б. Биомаркеры, функция внешнего дыхания и клиническое течение бронхолегочной дисплазии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 61 (4): 70–76. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-funktsiya-vneshnego-dyhaniya-i-klinicheskoe-techenie-bronholegochnoy-displazii/viewer>
- Garbrielle C., Nieuwhof E., van der Wiel E. et al. Feasibility and usefulness of Rint measurements in sedated infants with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: E1431.
- Terheggen-Lagro S.W., Arets H.G., van der Laag J., van der Ent C.K. Radiological and functional changes over 3 years in young children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (2): 279–285. DOI: 10.1183/09031936.00051406.
- Oswald-Mammosser M., Charloux A., Donato L. et al. Interrupter technique versus plethysmography for measurement of respiratory resistance in children with asthma or cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29 (3): 213–220.
- Rocha A., Donadio M.V., Ávila D.V. et al. Using the interrupter technique to evaluate airway resistance in cystic fibrosis patients. *J. Bras. Pneumol.* 2012; 38 (2): 188–193. DOI: 10.1590/s1806-37132012000200007 (in English, Portuguese).
- Davies P.L., Doull I.J., Child F. The interrupter technique to assess airway responsiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (1): 23–28.
- Савушкина О.И., Черняк А.В. Применение импульсной осциллометрии в клинической практике. *Практическая пульмонология.* 2015; (1): 38–42.
- Solymer L., Aronsson P.H., Sixt R. The forced oscillation technique in children with respiratory disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1985; 1 (5): 256–261. DOI: 10.1002/ppul.1950010507.
- Kerby G.S., Rosenfeld M., Ren C.L. et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (6): 597–605.
- Gangell C.L., Horak F. Jr, Patterson H.J. et al. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (5): 892–897. DOI: 10.1183/09031936.00003407.
- Мустафина М.Х., Черняк А.В. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания. *Практическая пульмонология.* 2014; (1): 39–44. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-vymyvaniya-inertnyh-gazov-znachenie-v-diagnostike-zabolevaniy-organov-dyhaniya/viewer>
- Robinson P.D., Latzin P., Ramsey K.A. et al. Preschool multiple-breath washout testing. An Official American Thoracic Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (5): e1–19. DOI: 10.1164/rccm.201801-0074ST.
- Subbarao P., Milla C., Aurora P. et al. Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop report. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (6): 932–939. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-021FR.
- Downing B., Irving S., Bingham Y. et al. Feasibility of lung clearance index in a clinical setting in pre-school children. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (4): 1074–1080. DOI: 10.1183/13993003.00374-2016.
- Stahl M., Graeber S.Y., Joachim C. et al. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 249–255. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.08.001.
- Davies G., Aurora P. The use of multiple breath washout for assessing cystic fibrosis in infants. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (1): 21–28. DOI: 10.1080/17476348.2017.1269604.
- Subbarao P., Stanojevic S., Brown M. et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis: a pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (4): 456–460. DOI: 10.1164/rccm.201302-0219OC.
- Aurora P., Bush A., Gustafsson P.M. et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (3): 249–256. DOI: 10.1164/rccm.200407-895OC.
- Stanojevic S., Davis S.D., Retsch-Bogart G. et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1216–1225. DOI: 10.1164/rccm.201610-2158OC.
- Svedberg M., Gustafsson P.M., Robinson P.D. et al. Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 236–241. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.08.004.

Поступила 04.10.18

References

- Godfrey S., Mearns M., Howlett G. Serial lung function studies in cystic fibrosis in the first 5 years of life. *Arch. Dis. Child.* 1978; 53 (1): 83–85. DOI: 10.1136/adc.53.1.83.
- Beardsmore C.S., Bar-Yishay E., Maayan C. et al. Lung function in infants with cystic fibrosis. *Thorax.* 1988; 43 (7): 545–551.
- Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (12): 1304–1345. DOI: 10.1164/rccm.200605-642ST.
- Rosenfeld M., Allen J., Arets B.H. et al. An Official American Thoracic Society workshop report: Optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): S1–11. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201301-017ST.
- Fainardi V., Lombardi E. Lung function tests to monitor respiratory disease in preschool children. *Acta Biomed.* 2018; 89 (2): 148–156. DOI: 10.23750/abm.v89i2.7155.
- Davis S.D., Rosenfeld M., Kerby G.S. et al. Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (11): 1387–1397. DOI: 10.1164/rccm.200908-1236OC.
- Pillarsetti N., Williamson E., Linnane B. et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 75–81. DOI: 10.1164/rccm.201011-1892OC.
- Peterson-Carmichael S.L., Harris W.T., Goel R. Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44 (5): 503–511. DOI: 10.1002/ppul.21044.
- Furman E.G., Ponomareva M.S., Yarulina A.M. et al. [Evaluation of ventilation function in early and pre-school age using interrupter resistance method]. *Pul'monologiya.* 2009; (1): 55–58 (in Russian).
- Zhdanovich E.A., Furman E.G., Karpova I.A., Palkin S.B. [Bronchopulmonary Dysplasia: Biomarkers, Lung function, and Clinical Course]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61 (4): 70–76. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-funktsiya-vneshnego-dyhaniya-i-klinicheskoe-techenie-bronholegochnoy-displazii/viewer> (in Russian).
- Garbrielle C., Nieuwhof E., van der Wiel E. et al. Feasibility and usefulness of Rint measurements in sedated infants with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: E1431.
- Terheggen-Lagro S.W., Arets H.G., van der Laag J., van der Ent C.K. Radiological and functional changes over 3 years in young children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (2): 279–285. DOI: 10.1183/09031936.00051406.
- Oswald-Mammosser M., Charloux A., Donato L. et al. Interrupter technique versus plethysmography for measurement of respiratory resistance in children with asthma or cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29 (3): 213–220.
- Rocha A., Donadio M.V., Ávila D.V. et al. Using the interrupter technique to evaluate airway resistance in cystic fibrosis patients. *J. Bras. Pneumol.* 2012; 38 (2): 188–193. DOI: 10.1590/s1806-37132012000200007 (in English, Portuguese).
- Davies P.L., Doull I.J., Child F. The interrupter technique to assess airway responsiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (1): 23–28.
- Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Application of pulsed oscillometry in clinical practice]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2015; (1): 38–42 (in Russian).
- Solymar L., Aronsson P.H., Sixt R. The forced oscillation technique in children with respiratory disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1985; 1 (5): 256–261. DOI: 10.1002/ppul.1950010507.
- Kerby G.S., Rosenfeld M., Ren C.L. et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (6): 597–605.
- Gangell C.L., Horak F. Jr, Patterson H.J. et al. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (5): 892–897. DOI: 10.1183/09031936.00003407.
- Mustafina M.Kh., Chernyak A.V. [Multiple-breath inert gas washout techniques: the importance in respiratory disease diagnostics]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; (1): 39–44. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-vymyvaniya-inertnyh-gazov-znachenie-v-diagnostike-zabolevaniy-organov-dyhaniya/viewer> (in Russian).
- Robinson P.D., Latzin P., Ramsey K.A. et al. Preschool multiple-breath washout testing. An Official American Thoracic Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (5): e1–19. DOI: 10.1164/rccm.201801-0074ST.
- Subbarao P., Milla C., Aurora P. et al. Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop report. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (6): 932–939. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-021FR.
- Downing B., Irving S., Bingham Y. et al. Feasibility of lung clearance index in a clinical setting in pre-school children. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (4): 1074–1080. DOI: 10.1183/13993003.00374-2016.
- Stahl M., Graeber S.Y., Joachim C. et al. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 249–255. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.08.001.
- Davies G., Aurora P. The use of multiple breath washout for assessing cystic fibrosis in infants. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (1): 21–28. DOI: 10.1080/17476348.2017.1269604.
- Subbarao P., Stanojevic S., Brown M. et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis: a pilot study using inhaled hyper-tonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (4): 456–460. DOI: 10.1164/rccm.201302-0219OC.
- Aurora P., Bush A., Gustafsson P.M. et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (3): 249–256. DOI: 10.1164/rccm.200407-895OC.
- Stanojevic S., Davis S.D., Retsch-Bogart G. et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1216–1225. DOI: 10.1164/rccm.201610-2158OC.
- Svedberg M., Gustafsson P.M., Robinson P.D. et al. Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 236–241. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.08.004.

Received October 04, 2018