

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Кокорина Елена Васильевна**

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА У  
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.29. Пульмонология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Яблонский Петр Казимирович

кандидат медицинских наук Кирюхина Лариса Дмитриевна

Санкт-Петербург - 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	15
1.1. Нарушения функции внешнего дыхания у больных туберкулезом легких.....	15
1.2. Методологические аспекты исследования диффузионной способности легких методом одиночного вдоха.....	25
1.3. Клиническое значение метода диффузионной способности легких.....	35
1.4. Оценка легочного газообмена у больных туберкулезом легких.....	43
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	48
2.1. Клинические методы исследования.....	50
2.2. Методы исследования механики дыхания и легочного газообмена.....	50
2.3. Лабораторные методы исследования.....	55
2.4. Методы лучевой диагностики.....	55
2.5. Гистологическое исследование операционного материала.....	56
2.6. Статистический анализ результатов исследования.....	57
2.7. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	58
<b>Глава 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИФФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ И ЛУЧЕВЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ</b> .....	68
3.1. Сравнительная характеристика лёгочного газообмена в группах пациентов с нормальной и сниженной диффузионной способностью легких.....	68
3.2. Влияние клинико-лабораторных характеристик туберкулезного процесса на снижение легочного газообмена.....	84
3.3. Корреляционные зависимости параметров диффузионной способности легких с данными лучевых методов исследования.....	91
3.4. Влияние гистологических характеристик специфического процесса на патогенетический механизм нарушения легочного газообмена.....	97
<b>Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА И НАРУШЕНИЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СПИРОМЕТРИИ И БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИИ</b> .....	100

4.1. Сравнительная характеристика параметров функции дыхания, при различном состоянии легочного газообмена .....	100
4.2. Влияние вентиляционных нарушений на легочный газообмен.....	103
<b>Глава 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ДИФФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ И ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ.....</b>	<b>118</b>
<b>Глава 6. СИНДРОМЫ НАРУШЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.....</b>	<b>127</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>143</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>152</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>153</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>154</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>156</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Газообмен – это основная функция легких, обеспечивающая поступление кислорода в кровь через альвеолярно-капиллярную мембрану (АКМ). Анализ диффузионной способности легких (ДСЛ) широко используется в врачебной практике и является единственным неинвазивным способом, позволяющим понять механизмы переноса кислорода и получить комплексную картину эффективности газообмена в легких человека (Неклюдова Г.В. и др., 2020; Petersson J., 2023).

Изучая диффузию газов, можно диагностировать и контролировать заболевания, связанные с нарушением легочного газообмена. Снижение параметров ДСЛ встречается при наличии неравномерности вентиляции в клинических состояниях при развитии обструкции дыхательных путей (Савушкина О.И., 2019; Минеева Е.Е., 2024; Balasubramanian A., 2024; Juan P.T., 2021). Нарушение легочного газообмена является надежным предиктором повышения риска смертности у пациентов от всех причин при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), независимо от степени обструкции воздушного потока, рентген-признаков эмфиземы и толщины стенок дыхательных путей (Balasubramanian A., 2023). На фоне бронхиальной обструкции увеличивается риск специфического туберкулезного воспаления, а туберкулез легких (ТЛ) может способствовать развитию обструкции дыхательных путей, а также её обострению и прогрессированию (Отс О.Н., 2017; Alvar A., 2024; Sang H. K., 2024; Sy K.T., 2023).

Особую роль этот метод приобретает при диагностике интерстициальных заболеваний легких и развитии рестриктивных нарушений механики дыхания. Изменение параметров легочного газообмена является самым характерным и ранним функциональным признаком заболеваний, характеризующихся поражением интерстициальной ткани легких (Каменева М.Ю., 2015, 2018; Юрина С.М., 2023; Эргешова Л.А., 2024; Lepri G., 2024; Talles E.L., 2024). В последние годы большой вклад в изучение механизмов нарушения легочного газообмена

внесли исследования поражения легких у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. При которой в большинстве случаев результаты ДСЛ были прямо пропорционально связаны со степенью тяжести заболевания и степенью поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) (Савушкина О.И. и др., 2021, 2023; Зерчанинова Е.И., 2022; Azour L., 2024; Torres-Castro R., 2021). При туберкулезном поражении в 95% случаев рентгенологическое исследование показывает различные изменения, включая возможное развитие стеноза бронхов, фиброза перибронхиальных тканей, ателектаза и гиперинфляции легких (Юн С.Х., 2022; Beigelman C., 2000; Capone R.V., 2017; Jin J., 2018; Joshi A., 2023). Изменения структуры легких приводят к формированию рестриктивных вентиляционных нарушений, встречающихся при распространенных формах туберкулеза легких (Багишева Н.В., 2019; Muñoz-Torrice M., 2020).

Однако состоянию легочного газообмена при ТЛ посвящены единичные исследования (Нефедов В.Б., 1996; Кирюхина Л.Д., 2020, 2023; Brian W. A., 2020; Gupta A., 2022; Muñoz-Torrice M. 2020). Встречаемость нарушений механики дыхания среди больных активным туберкулезом органов дыхания составляет от 33% до 94%, а среди лиц с остаточными изменениями в легких — от 18% до 87% (Отс О.Н., 2017; Чушкин М.И. 2021,2024). У пациентов, излеченных от туберкулеза легких, отмечено снижение продолжительности жизни на 3,6 года по сравнению с пациентами без туберкулеза в анамнезе (Чушкин М.И., 2024; Hoger S. 2014). Даже при правильном лечении туберкулез легких может вызывать различные нарушения механики дыхания, однако их влияние на легочный газообмен не было изучено (Кирюхина Л.Д., 2020; Чушкин М.И., 2021, 2024; Allwood B.W. 2020; Brian W.A., 2020; Ivanova O. 2023; Mancuzo E.V., 2020; Migliori G.B; 2021; Muñoz-Torrice M., 2020; Xing Z., 2023).

Параметры легочного газообмена важны при оценке рисков резекции легких у пациентов онкологического профиля (Левченко К.С., 2019; Романихин А.И., 2021; Iozefi K.D., 2022; Neder J.A., 2019). Во фтизиатрической практике рост доли множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и широкой лекарственной

устойчивости (ШЛУ) микобактерий туберкулеза обуславливает необходимость добавления хирургического этапа лечения и, соответственно, тщательной оценке операционного риска (Кл. Рек. Туберкулез у взрослых., 2022; Омельчук Д.Е., 2019,2024; Рогожкин П.В., 2018; Сеницын М.В., 2020; Эргешева А.Э., 2020; Giller D.V., 2018; Yablonskii P.K. 2019).

Исследование ДСЛ при туберкулезе легких недооценивается, поскольку многие врачи считают, что нарушение процесса переноса кислорода связано только с изменением пути диффузии, игнорируя другие патофизиологические факторы, влияющие на состояние легочного газообмена. Поэтому повышение знаний о состоянии легочного газообмена у пациентов с ТЛ является важной научной задачей, которая помогает выбрать оптимальную стратегию лечения, основываясь на концепции персонифицированной медицины.

### **Степень разработанности темы исследования**

Интерес к изучению легочного газообмена в мире постоянно возрастает, что связано с увеличением заболеваний, поражающих респираторную зону легких. Тому свидетельствует большой рост публикаций в мировой литературе и востребованность метода в широкой клинической и научной практике. Состояние легочного газообмена при ТЛ описано в единичных публикациях. В исследовании М. В. Gupta., 2022 и М. Muñoz-Torrice 2020 отмечалось снижение ДСЛ той или иной степени выраженности у пациентов, излеченных от ТЛ. Более половины пациентов с нарушением легочного газообмена нарушения механики дыхания не выявлялись (Gupta A., 2022). В исследовании W. A. Brian снижение легочного газообмена определялось у большинства пациентов с ТЛ, даже при отсутствии нарушений вентиляционной функции легких. Исследователи отметили, что и через год после завершения лечения ТЛ у пациентов в 76,8% случаев определялось умеренное снижение легочного газообмена (Brian W. A., 2020).

Одними из самых первых публикаций относятся исследования ученых из Центрального научно-исследовательского института туберкулеза под

руководством В.Б. Нефедова (Нефедов В.Б. и др., 1996). В этих работах анализ легочного газообмена выполнялся на ограниченной выборке больных при устойчивом состоянии дыхания методом «steady-state», который в настоящее время не применяется. В работах Л.Д. Кирюхиной и соавторов, была выявлена взаимосвязь между параметрами легочного газообмена у пациентов с ТЛ и количеством фокусов, суммарного объема зон поражения и размера наиболее крупной полости по данным МСКТ ОГК, а также со степенью потери капиллярного легочного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии (Кирюхина Л.Д. и др., 2013, 2015). Даже при формах ТЛ с ограниченным объемом поражения у пациентов было установлено наличие нарушений легочного газообмена (Кирюхина Л. Д. и др., 2015). Не проводился анализ особенностей легочного газообмена при разных клинических формах специфического поражения, а также влияния нарушения легочного газообмена на выраженность клинических проявлений.

При интерпретации результатов исследования легочного газообмена при ТЛ в настоящее время как правило анализируют только величину ДСЛ, не учитывая другие параметры, которые необходимы для определения механизмов его нарушения. Накопленный опыт ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России при комплексном функциональном анализе дыхательной системы у пациентов с ТЛ позволяет выделить определенные свойства, способствующие снижению легочного газообмена у больных данной категории, и классифицировать механизмы нарушения ДСЛ при разных формах специфического процесса.

### **Цель исследования:**

Улучшение результатов диагностики состояния респираторной функции легких у больных туберкулезом легких путем уточнения особенностей легочного газообмена и причин снижения диффузионной способности легких.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить состояние легочного газообмена у больных туберкулезом легких и его взаимосвязь с клинико-лабораторными данными, гистологическими характеристиками специфического процесса и результатами лучевых методов обследования;
2. Исследовать взаимосвязь между снижением диффузионной способности легких и вариантами вентиляционных нарушений по данным спирометрии и бодиплетизмографии при различных клинико-рентгенологических формах туберкулеза легких;
3. В обследованных группах больных оценить возможности метода импульсной осциллометрии в диагностике нарушений легочного газообмена при туберкулезе легких;
4. Определить механизмы нарушения легочного газообмена у больных с различными клинико-рентгенологическими формами туберкулезом легких.

### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые доказана взаимосвязь нарушений легочного газообмена с клинической формой, длительностью течения заболевания, объемом специфического поражения и снижением легочного кровотока.

Впервые изучено влияние вариантов вентиляционной способности легких на частоту и тяжесть нарушения легочного газообмена у больных туберкулезом легких, определено, что при туберкулезе легких среди параметров вентиляции наиболее значимо на величину диффузионной способности легких влияет снижение общей емкости легких и повышение объема «воздушной ловушки».

Впервые выявлен наиболее оптимальный параметр импульсной осциллометрии для косвенной оценки нарушения легочного газообмена - площадь реактанса AX.

Впервые определены ведущие причины снижения легочного газообмена при различных клинических формах туберкулеза легких и установлено, что большой объем туберкулезного поражения и деструкции легочной ткани способствует формированию наиболее тяжелых синдромов диффузионных нарушений – «сокращения поверхности газообмена» и «смешанного».

### **Теоретическая и практическая значимость**

Установлены основные причины, ведущие к формированию диффузионных нарушений при различных клинических формах туберкулеза легких. Показана целесообразность проведения комплексной оценки функционального состояния внешнего дыхания у пациентов с туберкулезом легких с определением общей емкости легких и диффузионной способности легких для выделения синдромов нарушения легочного газообмена.

Показана возможность косвенной оценки состояния легочного газообмена при спокойном дыхании методом импульсной осциллометрии при выраженной интоксикации, слабости, признаках легочного кровотечения и других состояниях пациентов с туберкулезом легких, когда невозможно выполнить исследования диффузионной способности легких.

Полученные данные полезны для разработки новых подходов к лечению пациентов с туберкулезом легких, а также методических рекомендаций для студентов медицинских вузов, курсантов циклов дополнительного медицинского образования.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава России с набором материала в период с 2013 по 2022 г. 608 пациентам было проведено клиничко-функциональное сплошное проспективное обсервационное исследование, состоящее из инструментальной и

гистологической частей. Для оценки особенностей легочного газообмена у пациентов с установленным диагнозом туберкулез легких была проведена инструментальная часть исследования, включавшая такие методы оценки функционального статуса, как спирометрия, бодиплетизмография, непосредственно метод диффузионной способности легких с использованием одиночного вдоха и задержки дыхания, а также импульсная осциллометрия. Параллельно всем пациентам были выполнены стандартные лабораторные исследования, компьютерная томография органов грудной клетки и оценка легочного кровотока методом перфузионной сцинтиграфии. В результате очного анкетирования больных была получена информация о клиническом статусе и степени выраженности симптоматики. Определение достоверности полученных данных и поиск взаимосвязей нарушения легочного газообмена с другими клинико-инструментальными предикторами изменения ДСЛ были подтверждены методами современной статистики.

Гистологическая часть работы для объективизации и подтверждения полученных данных включала анализ биопсийного материала 35 пациентов, выполнивших хирургическое лечение ТЛ по решению врачебной комиссии. Клиническое исследование выполнялось с соблюдением требований и этическими положениями Хельсинской декларации, и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice» государственный стандарт Р52379-2005.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Нарушение легочного газообмена выявляется при всех клинических формах ТЛ и коррелирует с формой туберкулеза легких, выраженностью клинической симптоматики, длительностью течения заболевания, объемом специфического поражения и степенью потери капиллярного легочного кровотока. При этом, значительная степень снижения ДСЛ преобладает при фиброзно-кавернозном туберкулезе.

2. ДСЛ является наиболее точным методом оценки функционального статуса больных туберкулезом легких, так как нарушения легочного газообмена выявляются даже при отсутствии вентиляционных нарушений. При этом, частота и тяжесть нарушений легочного газообмена коррелирует с параметрами вентиляции.

Рестриктивный и смешанный типы вентиляционных нарушений позволяют прогнозировать снижение ДСЛ у всех больных туберкулезом легких. Обструктивный вариант вентиляционных нарушений также является предиктором снижения ДСЛ, с преобладанием умеренной степени выраженности легочного газообмена. При этом, снижением ОЕЛ и увеличение «объема воздушной ловушки» у больных туберкулезом является универсальными предикторами снижения легочного газообмена.

3. Изменение параметров ИОС, характеризующих состояние дистальных дыхательных путей и респираторной зоны легких, коррелирует со снижением ДСЛ. Метод ИОС может быть использован для косвенной оценки состояния легочного газообмена в тех случаях, когда невозможно провести исследование диффузионной способности легких.

4. Снижение параметров ДСЛ при ТЛ обусловлено различными причинами нарушения легочного газообмена. При инфильтративном, кавернозном туберкулезе и туберкулемах преобладает синдром «повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны», при диссеминированном – синдром «воздушной ловушки», однако наиболее тяжелые нарушения легочного газообмена наблюдаются при синдроме «сокращения поверхности газообмена» и «смешанном» синдроме», они чаще встречаются при фиброзно-кавернозном и диссеминированном ТЛ и характеризуются выраженной клинической симптоматикой, большим объемом специфического поражения и зон деструкции легочной ткани, резким снижением легочного капиллярного кровотока.

Определение ведущего синдрома нарушения легочного газообмена является необходимым для комплексной оценки клинико-функционального статуса и определения тактики ведения больного туберкулезом легких.

## Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования основывается на достаточном объеме выборки, проведением тщательного анализа с применением современных статистических методов обработки информации. Работа выполнена на большой группе пациентов (n=608) с диагнозом туберкулёз легких, получавших лечение в ФГБУ «НИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава России и выполнивших спектр обследований в период с 2013 г. по 2022 г. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач и обеспечивают достоверность результатов исследования. Выводы и практические рекомендации аргументированы и соответствуют поставленным задачам. Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от 20 января 2025 года.

Основные положения диссертации были представлены на 12 всероссийских конференциях с международным участием:

1-3. XI, XII и XIII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2022, 2023, 2024);

4-5. VI и VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы Функциональной и ультразвуковой диагностики», Воронеж (2022), Иваново (2024);

6. 30-ом Конгрессе Всемирного общества сердечно-сосудистых и торакальных хирургов, Санкт-Петербург (2022);

7. Научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения М.С.Кушаковского «Инструментальная диагностика в руках клинициста» (Санкт-Петербург, 2023);

8. XV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции по Функциональной диагностике 2023, Москва (2023);

9. XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, Москва (2023);

10. IV Всероссийской Научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения Н.Н.Аничкова «Инструментальная диагностика в руках клинициста», Санкт-Петербург (2025).

Дипломом 3 степени удостоены доклады на:

11. XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, Москва, (2024) на тему «Изменение параметров импульсной осциллометрии при нарушении диффузионной способности легких у больных с туберкулезом легких»;

12. XXV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом (Москва, 2025) на тему «Определение ведущих механизмов нарушения легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких».

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения функциональной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, а также в научно-образовательную практику по программам цикла усовершенствования врачей пульмонологов и фтизиатров, подготовке кадров в ординатуре и аспирантуре по дисциплинам Фтизиатрия и Пульмонология научно-образовательного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертационного исследования**

На основании материалов диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и образования Российской Федерации, из них одно издание входит в Scopus (система цитирования), 1 база данных (свидетельство о государственной регистрации базы данных (№ 2024622726 от 14.06.2024).

## **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор внес личный вклад в диссертационное исследование, осуществив сбор материала и архивных данных, создание базы данных, разработку дизайна исследования, а также поиск и аналитический обзор профильной литературы. Им непосредственно проведены функциональные обследования пациентов фтизиатрического профиля, включая спирометрию, бодиплетизмографию, диффузионную способность легких, импульсную осциллометрию и анкетирование с использованием специализированных опросников клинического состояния пациентов. Все полученные результаты были автором обработаны статистически, интерпретированы, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации. Диссертация и автореферат написаны соискателем лично.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 35 рисунками. Список литературы включает 181 источник, из них 83 отечественных, 98 зарубежных

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Нарушения функции внешнего дыхания у больных туберкулезом легких

Туберкулез — это инфекционное заболевание, которое является одной из основных причин смертности во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2023 году заболеваемость туберкулезом в мире составила 10,8 млн человек, что на 8,3% ниже, чем в 2015 году, однако это все еще далеко от целевых показателей Стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза. Смертность от туберкулеза на 2021 год составила около 1,42 миллиона человек, что делает его десятой основной причиной летальности в мире. Предполагаемое число смертей от туберкулеза снизилось как в 2022, так и в 2023 году: снижение в 2023 году по сравнению с 2021 годом составило 12%, а по сравнению с 2022 годом — 5,7%. В 2023 году предполагаемое количество летальных исходов официально классифицируемых, как вызванных туберкулезом - 1,25 миллиона человек в мире [176].

В Российской Федерации с 2009 года отмечается снижение заболеваемости туберкулезом: к 2020 году заболеваемость снизилась на 60,8% и составила к 2020 году 32,4 на 100 тысяч населения (2009 – 82,6), смертность уменьшилась на 72,5%, составив в 2020 году 4,6 на 100 тысяч населения (в 2009 году - 16,7). В 2022 г. заболеваемость составила 31,1 случая на 100 тыс. населения, в то время как средний показатель за 10-летний период с 2010 по 2019 г. насчитывал 60,1 случая. Смертность от туберкулеза сократилась в 5,2 раза за предшествующие 15 лет [11].

Серьезной проблемой здравоохранения остается способность микобактерий туберкулеза (МБТ) формировать устойчивость к противотуберкулезным препаратам, что приводит к распространению множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ по всему миру. С каждым годом фиксируется рост доли пациентов с МЛУ и ШЛУ возбудителя: с 13,0% среди впервые выявленных пациентов в 2009 году до 31,5% в 2020 году [27, 65]. В 2020 году

контингент бактериовыделителей, известных противотуберкулезной службе, существенно увеличился за счет пациентов с МЛУ возбудителя, которые составили 60,7% от общего числа [40]. Это объясняет рост деструктивных форм туберкулеза, тяжелые вентиляционные нарушения легких, высокую инвалидизацию пациентов данной группы и, как следствие, необходимость хирургического вмешательства в комплексном лечении туберкулеза легких [27, 41, 42, 48, 58, 59, 65, 78, 111, 179].

ТЛ характеризуется многообразием морфологических, клинко-рентгенологических и микробиологических признаков патологического процесса [27, 65]. Диагностика специфического поражения сталкивается с рядом сложностей, несмотря на высокую точность микробиологических и молекулярно-генетических методов. При туберкулезном поражении клинические и морфологические проявления разнообразны и часто не имеют специфических симптомов [27, 65, 69]. Микро- и макроскопические проявления МБТ обладают полиморфизмом, что часто затрудняет гистологическую идентификацию специфического процесса и определение периода эволюции болезни.

Наиболее характерной структурой в морфогенезе туберкулеза является гранулема, формирующаяся в пораженных тканях в результате иммунологической клеточно-опосредованной реакции гиперчувствительности замедленного типа. Данная реакция приводит к дальнейшему формированию казеозного некроза и деструкции окружающих тканей. Картина морфогенеза туберкулеза зависит от фазы специфического процесса. Самым благоприятным исходом является быстрый переход от альтеративной фазы через экссудативную к пролиферативной при которой некротические изменения минимальны. Исходя из стадии заболевания, морфологическая картина туберкулезного поражения характеризуется преобладанием разных клеточных реакций и проявляется разнообразными морфологическими изменениями в тканях. Косвенно о возрасте видимых изменений возможно судить при помощи комбинированных методов гистологической окраски, которые позволяют выявить наличие и преобладание коллагеновых волокон, говорящих о давности протекания процесса [4, 15, 45, 69].

Механизм развития туберкулезного воспаления как в легких, так и в бронхиальном дереве часто является фактором, оказывающим выраженное влияние на механику дыхания больных ТЛ. Наличие анамнеза туберкулеза является важной причиной развития долгосрочных последствий нарушения респираторной функции легких [5, 44, 76, 84, 86, 129, 157, 167]. Поздняя диагностика специфического поражения легких, рост лекарственной устойчивости МБТ приводят к снижению эффективности стандартизированной противотуберкулезной химиотерапии, увеличению длительности лечения, развитию стойких морфологических изменения бронхолегочного аппарата и увеличению деструктивных форм специфического поражения [27, 41, 48, 59, 78, 111, 179]. Все это обуславливает развитие как вентиляционных, так и диффузионно-перфузионных нарушений легочного газообмена [85, 91, 95, 142, 143, 157, 167, 171]. По данным различных авторов, распространенность нарушений функции дыхания, составляет от 33 до 94% среди больных активным туберкулезом органов дыхания. Такая большая разница объясняется значительным различием обследованных контингентов [73].

Вентиляция представляет собой обмен газов между атмосферой и альвеолярным пространством. Выделяют два основных нарушения вентиляции: обструктивное, связанное с нарушением прохождения воздуха по верхним дыхательным путям и бронхам, и рестриктивное, связанное с уменьшением объема функционирующей легочной паренхимы [66, 165]. Смешанный вариант обусловлен сочетанием как нарушений проходимости дыхательных путей, так и уменьшением легочной паренхимы. Этот тип нарушений часто наблюдается при специфическом поражении легких, когда воспалительные процессы охватывают большие объемы легких и приводят к образованию рубцов и полостей [21, 26, 83, 91, 143].

В исследовании О.С. Володич у 22% пациентов параметры механики дыхания были в пределах нормы. Преобладал обструктивный вариант (69%), реже встречались рестриктивный (2%) и смешанный (7%) варианты нарушений механики дыхания [7].

У обследуемых пациентов в Индонезии с положительным мазком на ТЛ в 39% случаев показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) был менее 60% [91].

Самым частым синдромом, встречающимся при всех формах специфического поражения, является обструктивный вариант нарушения механики дыхания [5, 6, 19, 74, 75]. При инфильтративном туберкулезе бронхиальная обструкция встречается в 56,6 %, при фиброзно-кавернозном – в 76,9 %, при диссеминированном – в 88,2 % случаев [5]. Инфильтративному туберкулезу более характерны обструктивные нарушения легкой степени, в отличие от этого, фиброзно-кавернозный ТЛ проявляется серьезными комбинированными нарушениями функции внешнего дыхания [6].

У людей с ТЛ в анамнезе риск обструкции дыхательных путей более чем в два раза выше, чем у людей без такого анамнеза. ТЛ, связан со снижением индекса Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ) и со снижением форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) [86].

Важно выделить две основные детерминанты, оказывающие влияние на развитие бронхиальной обструкции при ТЛ. К первой относятся сопутствующие заболевания органов дыхания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких, которая является одним из наиболее распространенных отягощающих факторов у данной категории пациентов [5, 6, 129]. Вторая связана с развитием обструктивных нарушений, вызванных туберкулезным процессом, и включает различные морфологические изменения бронхиального дерева и легочной ткани. Ведущими аспектами которых являются паренхиматозная инфильтрация, воспаление, фиброз, а также деструкция легочной ткани и бронхов [44, 67, 83, 86, 157].

Для хронической обструктивной болезни легких характерен обструктивный тип нарушения механики дыхания, а основным фактором риска является курение [176]. Длительный анамнез - один из значимых предикторов реактивации специфического процесса [170]. В метаанализе 14 исследований было установлено, что курение в 2,1 раза повышает риск рецидива туберкулеза [154]. Высокий индекс

курения в 15 раз повышает риск развития специфического процесса и влияет на структуру клинических форм впервые выявленного ТЛ. В группе пациентов, выкуривающих по крайней мере 10 сигарет в день, почти у 50% наблюдался диссеминированный туберкулёз лёгких, в то время как фиброзно-кавернозный туберкулёз встречался только у тех, кто имел тяжёлый анамнез курения [28]. В анализе Н.В. Багишевой о взаимосвязях ХОБЛ и специфического поражения легких указано, что при диагнозе ХОБЛ статистически чаще выявляется туберкулез легких, а также наблюдаются деструктивные формы специфического поражения [5]. По данным ряда исследований курение более 10 пачка/лет является безусловным риском развития бронхиальной обструкции [46, 68, 100]. Риск развития ТЛ в 4 раза выше у людей с отягощенным анамнезом курения и индексом курения более 10 пачка/лет [28].

Стоит отметить, что более чем в 20% случаев, у пациентов, соответствующих критериям диагностики ХОБЛ, анамнез курения не отягощен. Согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) 2023 года, в этиологии ХОБЛ были добавлены различные факторы, способствующие бронхиальной обструкции, что подчеркивает многообразие патогенеза данного заболевания [129]. Таким образом, клинические особенности ХОБЛ могут способствовать длительному, хроническому течению ТЛ, а специфическое воспаление, в свою очередь, сопровождается развитием бронхиальной обструкции, что в последующем может привести к формированию ХОБЛ, эти заболевания имеют схожие патогенетические механизмы воздействия на бронхиальное дерево и взаимно усугубляют друг друга [28, 129, 157, 167].

Обструктивный синдром при туберкулезе ряд авторов связывает с нарушением регуляции функции макрофагов, возникающим в результате скрытой внутриклеточной инфекции. Вполне возможно, что латентные микобактерии в макрофагах легких могут привести к поддержанию воспаления в паренхиме и ремоделированию дыхательных путей. В ряде случаев обструкция при туберкулезе связана с бронхоэктазами и стенозом бронхов, возникающими в результате специфического воспаления [86].

В исследовании М. Ф. Яушева выявлено существенное негативное влияние выраженности деструктивного процесса на показатели вентиляционных нарушений. У пациентов с ограниченными формами ТЛ с деструкцией или без в основном наблюдаются обструктивные нарушения. В то время как при распространенном ТЛ, как с деструкцией, так и без нее, выявляются более выраженные смешанные обструктивно-рестриктивные изменения [83].

Тип и тяжесть вентиляционных нарушений напрямую зависит от выраженности морфологических изменений легких. В исследовании Л.Д. Кирюхиной у пациентов с объемом специфического поражения не более 3 сегментов легкие нарушения проходимости дыхательных путей были обнаружены только у 23% пациентов [22]. В группе пациентов с наличием двустороннего деструктивного процесса в 58% случаев был диагностирован обструктивный вариант нарушения проходимости дыхательных путей от легкой до весьма значительной степени выраженности, в 18% случаев диагностирован рестриктивный вариант, значительной степени снижения общей емкости легких, смешанный у 12% и в 12% случаев нарушения вентиляции обнаружены не были [26].

ТЛ может приводить к рестриктивным изменениям механики дыхания. Диагностировать рестрицию позволяет исключительно данные бодиплетизмографии, при подтвержденном снижении ОЕЛ, так как этот параметр является наиболее достоверным показателем наличия рестриктивных изменений, а снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) наблюдается при обструктивных нарушениях и не всегда приводит к значительному снижению индекса  $ОФВ1/ФЖЕЛ$  [66, 165]. Поскольку ТЛ ассоциирован с потерей легочных объемов и развитием рестриктивных нарушений, очень важно на основании спирометрии определить показания к выполнению бодиплетизмографии [76].

В исследовании М. Ф. Яушева у больных с ТЛ туберкулезом легких было установлено, что объем жизненной емкости легких значительно снижался от ограниченного туберкулеза (113%должной) до распространенного деструктивного туберкулеза (97,7%должной). В то же время остаточный объем легких (ООЛ)

увеличивался, что скрывало истинные рестриктивные нарушения и указывало на смешанный характер вентиляционных нарушений [83].

В исследовании Л.Д. Кирюхиной у больных с ограниченными формами туберкулеза, выявлена зависимость общей емкости легких от объема наиболее крупной полости, суммарного объема зон деструкции, наличия поражения плевры и распространенности очагов отсева по данным МСКТ ОГК. При повышении объема пораженных участков легких также достоверно снижалась емкость вдоха и повышалась доля ООЛ в структуре ОЕЛ. При сопоставлении данных комплексного исследования функции внешнего дыхания и перфузионной сцинтиграфии легких оказалось, что со снижением легочного кровотока в зоне поражения повышалось общее бронхиальное сопротивление ( $R_{tot}$ ) и снижался резервный объем выдоха [22].

У больных с впервые выявленным плевритом туберкулезной этиологии, как изолированном, так и с наличием поражения легочной паренхимы, наблюдалось увеличение вентиляционных нарушений (86,8%), преобладал смешанный тип изменений (60%), в 18% случаев был отмечен рестриктивный тип, а в 9% случаев - обструктивный. Вентиляционные нарушения у пациентов с туберкулезным плевритом встречались чаще в группе с выраженными и резко выраженными плевральными изменениями, при обширных (7 и более сегментов) изменениях легочной ткани, распространенных деструктивных поражениях, и были ассоциированы со значительной выраженностью туберкулезной интоксикации, преобладанием гнойного характера экссудата и длительным (более 3 месяцев) периодом регрессии плеврального выпота [67].

По данным ряда исследований показано, что даже при адекватном лечении туберкулез легких может привести к нарушениям механики дыхания [76, 91, 95, 140, 151]. Нарушение вентиляционной функции является частым явлением после лечения ТЛ, независимо от наличия сопутствующего заболевания легких или анамнеза курения [85, 95, 109, 124, 137, 142]. Впервые Гарвин и др. в 1918 году обнаружили и описали связь ТЛ с нарушением легочной функции после лечения заболевания.

В проведенном исследовании М.И. Чушкина нарушение вентиляционной функции легких было отмечено у 54,8% пациентов. При этом нарушения функции внешнего дыхания чаще носили обструктивный характер - 36,4%, у 11,8% - рестриктивный, а в 6,7% случаев наблюдался смешанный тип. Значимые нарушения со степенью снижения ОФВ1 менее 60% от должной величины наблюдались у 17,9% пациентов [76].

У пациентов с посттуберкулезными изменениями в 46,8% случаев чаще описываются такие респираторные симптомы как хронический кашель, наличие мокроты, рецидивирующие хрипы и одышка, по сравнению с лицами без ТЛ в анамнезе [178].

У пациентов, излеченных от ТЛ продолжительность жизни на 3,6 года меньше по сравнению с пациентами без туберкулеза в анамнезе [76, 118].

По данным S. Patil, «вентиляционные нарушения у пациентов, прошедших лечение от ТЛ, были зарегистрированы в 70% случаев с наличием респираторных симптомов, а также у 54% пациентов, не имеющих жалоб после излечения от туберкулеза». «По результатам спирометрии у пациентов с жалобами преобладал обструктивный тип нарушений, зарегистрированный в 42% случаев. При обследовании бессимптомных пациентов методом спирометрии обструктивная картина регистрировалась в 32% случаев, а у 46% пациентов показатели спирометрии были в пределах нормы» [151]. В другом исследовании выявлено, что у пациентов с анамнезом ТЛ спирометрические отклонения наблюдаются в 60% случаев, при этом обструктивный тип зафиксирован у 18-22% пациентов [162].

В исследовании W.A. Brian во время лечения ТЛ было отмечено значительное увеличение общей емкости легких с параллельным появлением воздушной ловушки. Через год после завершения лечения у 18,6% пациентов наблюдалось снижение общая емкость легких (ОЕЛ <80%долж.), у 32,6% — повышение остаточного объема легких [95].

Наиболее распространенной находкой при проведении МСКТ ОГК у пациентов с анамнезом туберкулеза является наличие бронхоэктазов и полостей деструкции [162]. В исследование А. Panda наличие фиброзных изменений,

бронхоэктазов и полостей распада статистически значимо коррелировали со степенью одышки у пациентов с ТЛ в анамнезе [150].

Была установлена статистически значимая связь между развитием бронхиальной обструкции, связанной с туберкулезом (увеличение ООЛ), и одышкой ( $p=0,002$ ), болью в груди ( $p=0,014$ ) и курением ( $p=0,005$ ) [171].

Общая распространенность эмфиземы не различалась у пациентов с ХОБЛ, имеющих анамнез туберкулеза, и тех, у кого такого анамнеза не было. Однако у пациентов с ХОБЛ и анамнезом ТЛ выявлена высокая распространенность и тяжесть бронхоэктазов. Исследование показало, что у таких пациентов наблюдается более высокая распространенность панлобулярной эмфиземы ( $p=0,013$ ), а также более обширная центрилобулярная эмфизема ( $p=0,039$ ) [125].

Риск развития эмфиземы у лиц с диагнозом туберкулеза в анамнезе на 54% выше, чем у лиц без туберкулеза в прошлом [126].

В Танзании у 67% пациентов, обследуемых на протяжении 2 лет после завершения лечения ТЛ были выявлены значительные отклонения по результатам спирометрии. Одышка, оцениваемая по шкале одышки Модифицированного медицинского исследовательского совета (mMRC), достигала уровня  $\geq$  Grade 3 у 26% пациентов. Клинически значимые отклонения легочной функции были ассоциированы с пожилым возрастом и наличием рецидивов туберкулеза [142].

В систематическом обзоре 54 статей, было установлено, что у пациентов с анамнезом лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) объединенное среднее значение объема форсированного выдоха за 1 секунду составило 76,6% и 81,8% для форсированной жизненной емкости легких. У пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) ОФВ1 составило 65,9%, а ФЖЕЛ 76,0%. Анализ типов нарушений показал, что у пациентов с анамнезом лекарственно-чувствительного и ЛУ-ТБ, обструктивный тип встречался в 22,0% случаев против 19,0%, рестриктивный тип – в 23,0% против 22,0%, а смешанный тип нарушений – в 15,0% против 43,0% соответственно [124].

Исследование М. Миñoz-Torrice подтверждает, что у пациентов с ЛУ-ТБ чаще выявляются функциональные нарушения. Обструктивные нарушения

выявляются у 65,6% пациентов с ЛУ-ТБ, в то время как у пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ этот показатель составляет 39,4%. У этих пациентов также чаще фиксировалась умеренно тяжелая ( $ОФВ_1 < 60\%$ ) и тяжелая степень обструкции ( $ОФВ_1 < 50\%$ ) ( $p=0,008$ ). Помимо этого, рестрикция и гиперинфляция на основании бодиплетизмографии статистически значимо чаще встречались среди случаев ЛУ-ТБ ( $p=0,001$ ) [143].

Для оценки возможностей системы дыхания чаще всего применяются хорошо стандартизованные методы, как спирометрия и бодиплетизмография. Однако выполнение форсированных дыхательных маневров противопоказано при наличии болевого синдрома, дренажей и легочных кровотечений различной степени тяжести [60]. Достаточно высока доля пациентов с ТЛ, у которых нельзя оценить состояние респираторной функции классическими методами исследования. У пациентов с ТЛ выявлены значимые связи между кровохарканьем и образованием полостей распада легочной ткани ( $p=0,015$ ) [171].

Однако имеются методические возможности оценки проходимости дыхательных путей при спокойном дыхании пациента, не требующие выполнения форсированных дыхательных маневров. Эти возможности связаны с развитием метода импульсной осциллометрии или метода форсированных осцилляций, разработанным в 1956 г. А. В. Dubois с соавторами [24, 94, 148, 164].

Доказана сильная взаимосвязь между параметрами ИОС и данными стандартных методов исследования: спирометрии и бодиплетизмографии как при бронхообструктивных заболеваниях [32, 56, 133, 175, 180], так и при заболеваниях с рестриктивным типом нарушений механики дыхания [20, 52, 107, 138, 141, 168, 181].

Возможности метода ИОС для диагностики вентиляционных нарушений у больных ТЛ, впервые были проанализированы Е.М. Жуковой и соавторами [13], что повысило диагностику обструктивных нарушений.

На осцилляторную механику у пациентов с ТЛ влияет клиническая форма, а также длительность специфического процесса. При фиброзно-кавернозном туберкулезе и увеличении длительности ТЛ было отмечено увеличение

дыхательного импеданса ( $Z_{rs5}$ ), фрикционного сопротивления ( $F_{res}$ ) и резонансной частоты ( $R_{rs}$ ), а также значимо снижался реактанс при частоте 5 Гц ( $X_{rs5}$ ) [7].

В работе О.С. Володич «показана целесообразность включения ИОС в протокол оценки функционального статуса пациента перед хирургическим этапом лечения больных туберкулезом легких. При исходном значении ОФВ1 менее 70% в предоперационном периоде рекомендовано выполнение импульсной осциллометрии» [25].

Вышеперечисленные данные подчеркивают важность анализа вентиляционной функции у пациентов с ТЛ с использованием таких методов оценки внешнего дыхания, как спирометрии, бодиплетизмографии, а также метода ИОС. Однако в отдельных исследованиях Л.Д. Кирюхиной нарушения легочного газообмена были выявлены у абсолютного большинства пациентов с ТЛ, даже у тех, у кого не было значительных изменений в легочных объемах и показателях проходимости дыхательных путей [7, 21], что объясняет актуальность поставленных целей и необходимость оценки ДСЛ в анализе функционального статуса пациентов с ТЛ.

## **1.2. Методологические аспекты исследования легочного газообмена методом одиночного вдоха**

Легочный газообмен характеризуется методом диффузионной способности легких и отражает способность переноса кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану в кровь, обеспечивая тем самым тканевой метаболизм. Газообмен наряду с вентиляцией является основным компонентом процесса дыхания. Вентиляция, в свою очередь, отражает транспорт газов из атмосферного воздуха в альвеолярное пространство [37].

В 1890-ые годы группа физиологов во главе с J.S. Haldane и его соавторами сделала важный вывод, установив, что монооксид углерода (СО) (исключая его комбинацию с гемоглобином) является физиологически индифферентным газом,

который не вступает в химические реакции с тканями и может проникать в них только путем диффузии.

В 1910 году учёные August и Marie Krogh, в ряде экспериментов пришли к заключению, что транспорт кислорода ( $O_2$ ) в кровь и выведение углекислого газа легкими происходит за счет диффузии. В 1915 году Marie Krogh предложила и описала тест одиночного вдоха с задержкой дыхания для анализа состояния легочного газообмена. В своей диссертационной работе она измерила диффузионную способность легких у 22 здоровых людей и у 8 больных с такими диагнозами как бронхит, бронхиальная астма, эмфизема, туберкулез и пневмония, однако в клинической диагностике этот тест не использовался [131].

Методику Крог усовершенствовали R.E. Forstaer и соавторы, добавив во вдыхаемую смесь инертный газ – гелий, что открыло возможность измерения альвеолярного объема и улучшило качество результатов [110].

На данное время существует несколько методик определения диффузионной способности легких по CO [131, 132, 139]. Самые известные из них: метод возвратного дыхания (rebreathing techniques); метод устойчивого состояния (steady-state); метод однократного вдоха без задержки дыхания (intra-breath) и метод однократного вдоха с задержкой дыхания (single-breath). Один из самых надежных, доступных и предпочтительных тестов, который рекомендуется как Американским торакальным обществом, так и Европейским респираторным обществом является метод однократного вдоха с задержкой дыхания [135, 165].

Идея метода построена на основе физиологии диффузионного пути кислорода из легких в кровь и соответствует закону Фика, согласно которому поток направляется в сторону уменьшения концентрации (движущее давление).

Скорость диффузии кислорода ( $V_{G O_2}$ ) зависит от свойств альвеолярно-капиллярной мембраны и скорости химических процессов. Основные факторы, влияющие на диффузию, включают:

А) площадь альвеолярно-капиллярной мембраны (S), чем больше площадь, тем выше диффузионная способность легких; Б) толщина альвеолярно-капиллярной мембраны (T), с увеличением толщины диффузионная способность

легких уменьшается; В) градиент парциального давления кислорода ( $\Delta P_{aO_2}$ ) между альвеолярным воздухом ( $\Delta P_{aO_2}$ ) и венозной кровью легочных артерий ( $\Delta P_{cO_2}$ ).

«Диффузионный путь переноса кислорода из легких в кровь включает в себя несколько ключевых показателей:

$$V_{GO_2} = Kd \times S \times \Delta PO_2 / T = Kd \times S \times (PaO_2 - PcO_2) / T;$$

Где  $V_{GO_2}$  – скорость диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану,  $S$  – площадь альвеолярно-капиллярной мембраны,  $Kd$  – константа диффузии, которая определяется растворимостью и молекулярной массой кислорода,  $\Delta PO_2 (PaO_2 - PcO_2)$  - градиент парциального давления кислорода между альвеолярным воздухом и венозной кровью легочных капилляров,  $T$  - толщина альвеолярно-капиллярной мембраны.

Оценка транспорта молекул кислорода через дыхательную мембрану является сложной задачей из-за наличия кислорода в крови, поступающей к альвеолам. Основная идея исследования заключается в том, что обмен углекислого газа ( $CO$ ) происходит аналогично обмену кислорода, при этом  $CO$  имеет сродство к гемоглобину в 210 раз выше, чем  $O_2$ . Концентрация  $CO$  в венозной крови минимальна, и его захват в меньшей степени зависит от сердечного выброса [57, 66, 135, 174,].

Идея исследования ДСЛ заключается в том, что обмен углекислого газа происходит одинаковым путем, согласно одним законам, что и транспорт кислорода в кровь в процессе дыхания. Поскольку в крови, поступающей к альвеолам, присутствует концентрация кислорода, которую невозможно игнорировать при анализе ДСЛ, то оценка транспорта молекул кислорода через дыхательную мембрану является технически сложной задачей. А так как содержание углекислого газа венозной крови минимально, его захват в меньшей степени зависит от объема сердечного выброса, сродство  $CO$  к гемоглобину в 210 раз выше, чем у кислорода. Все это делает данный метод технически выполнимым для анализа состояния легочного газообмена.

В ходе исследования при маневре максимального вдоха тестового газа происходит доставка CO через дыхательные пути и альвеолярное пространство к стенке альвеол. Далее на задержке дыхания CO переходит из газовой фазы в жидкую фазу альвеолярно-капиллярной мембраны, смешивается и транспортируется в паренхиму легких и плазму капилляров, проходит через мембрану эритроцитов и во внутренней среде эритроцитов вступает в реакцию с гемоглобином крови. Аппарат измеряет объем вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, концентрацию монооксида углерода и индикаторного газа в течение всего маневра измерения ДСЛ [36, 102, 114, 115, 135].

Кроме монооксида углерода, при проведении метода однократного вдоха с задержкой дыхания используется газовая смесь, которая содержит инертный газ (как правило, гелий или метан), а также синтетический воздух. Инертный газ необходим для расчета альвеолярного объема и альвеолярной концентрации CO в начале задержки дыхания. Монооксид углерода является количественным отражением переноса CO, уменьшение концентрации монооксида углерода на выдохе, отражает его перенос в кровь. Диффузионная способность легких определяется по степени уменьшения концентрации CO в выдыхаемом воздухе.

Перенос CO зависит от диффузионных свойств альвеолярно-капиллярной мембраны ( $D_M$ ) и состояния легочного кровотока, включая скорость реакции связывания гемоглобина с CO ( $V_{Hb}$ ) и объема крови в альвеолярных капилляров ( $V_c$ ). «Процесс диффузии для монооксида углерода можно представить следующим уравнением [135]:

$$1/ДСЛ = 1/D_M + 1/(V_{Hb} \times V_c);$$

Где ДСЛ – диффузионная способность легких для монооксида углерода».

Первые клинические стандарты применения метода одиночного вдоха с задержкой дыхания для определения величины ДСЛ и анализа легочного газообмена были написаны 1957 году С. Ogilvie et al. [146].

На данный момент, аппараты для измерения ДСЛ усовершенствованы за счет системы быстрых анализаторов с возможностью непрерывного анализа газового состава, исследование хорошо стандартизовано и широко используется в

клинической практике заболеваний легочной системы. В 2017 году Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом были разработаны новые рекомендации применения диффузионного теста с учетом особенностей технической и программной базы оборудования [115, 165].

Результатом проведения метода диффузионной способности легких является определение основного показателя, описанного в отечественной литературе как диффузионная способность легких. Американское торакальное общество применяет термин диффузионная способность «diffusing capacity», а Европейское респираторное общество называет эту же величину фактором переноса - «transfer factor». Более точным термином, чем «диффузионная способность легких», являются «трансфер-фактор» или «фактор переноса», так как на процесс перехода газа из альвеол в кровь влияют множество факторов.

Также помимо величины ДСЛ для описания процессов перемещения газов из альвеолярного пространства в кровеносное русло, принято считать основные показатели диффузионного теста: «коэффициент переноса» – ДСЛ/АО или  $K_{CO}$  и альвеолярный объем (АО).

Альвеолярный объем отражает объем газа в легких, содержащий CO, и вычисляется по разведению индикаторного газа в процессе выполнения маневра однократного вдоха.

Коэффициент переноса или фактор Крота отражает потребление углекислого газа (CO) в легких и измеряется как изменение концентрации альвеолярного CO ( $\Delta CO$ ) за единицу времени ( $\Delta t$ ), деленное на градиент парциального давления для CO ( $\Delta PCO = PCO$  в артериях –  $PCO$  в капиллярах). Поскольку парциальное напряжение CO в капиллярах очень низкое, можно считать, что  $\Delta PCO$  примерно равно парциальному напряжению CO в альвеолах.

$$\text{ДСЛ/АО } (K_{CO}) = \Delta CO / \Delta t / P_aCO.$$

Таким образом, величина ДСЛ определяет общее потребление CO в легких за единицу времени в расчете на единицу градиента парциального давления и вычисляется по указанной формуле:

$$\text{ДСЛ} = \text{АО} \times \text{ДСЛ/АО } (K_{CO});$$

или

$$\text{ДСЛ} = \text{АО} \times \Delta\text{СО} / \Delta t / \text{PaCO}_2.$$

«Среднее нормальное значение ДСЛ составляет от 20 до 30 мл/мин на 1 мм рт. ст., что означает, что в норме 20-30 мл СО переносится за 1 минуту на 1 мм рт. ст. разницы парциального давления СО в альвеолярном воздухе и венозной крови» [135].

В ряде исследований для определения причин снижения ДСЛ было предложено изучать фактор переноса в совокупности с оценкой альвеолярного объема и коэффициента переноса [31, 66].

Один и тот же показатель ДСЛ может иметь место при различных комбинациях его компонентов [119].

При снижении ДСЛ пропорционально АО ожидается снижение участия в газообмене как паренхиматозного, так и сосудистого компонента. Если снижению ДСЛ в меньшей степени, чем АО, это может указывать на недостаточное усилие при выполнении маневра, наличие внелегочных рестриктивных нарушений или мышечную слабость. В случае, если снижение ДСЛ происходит в большей степени, чем АО, это указывает на наличие более серьезных структурных нарушений легочной паренхимы [16].

Некоторые исследования, проведенные у здоровых лиц, показали, что ДСЛ уменьшается при снижении объема воздуха в легких, в то время как трансфер-коэффициент, наоборот, нелинейно увеличивается. При значительной редукции легочного объема, деформации грудной клетки, сдавлении легочной ткани извне происходит снижение АО, уменьшение площади альвеолярно-капиллярной мембраны и, как следствие, снижение ДСЛ, однако ДСЛ/АО нелинейно увеличивается за счет компенсаторного увеличения легочного капиллярного кровотока в оставшемся объеме легочной ткани [36].

Снижение ДСЛ при сниженном АО и трансфер-коэффициенте в пределах нормы можно интерпретировать как уменьшение объема легких с сохранением нормальных условий переноса углекислого газа. Однако, при снижении альвеолярного объема «нормальный» диапазон трансфер-коэффициента теряет

значение и на самом деле может свидетельствовать о ненормальном переносе газа. Следовательно, при снижении АО нормальный ДСД/АО не может корректировать низкие легочные объёмы [66, 112].

Развитие эмфиземы и накопление значительного ООЛ приводит к структурной перестройке легочной ткани, уменьшению функционирующей площади легочного объема и запустеванию легочного капиллярного русла. При интерстициальных поражениях легких с развитием фиброза различной этиологии происходит увеличение толщины альвеолярно-капиллярной мембраны. В этих случаях будет отмечаться одновременное снижение как ДСЛ, так и трансфер коэффициента [36].

Оценка альвеолярного объема полезна для характеристики поверхности газообмена. Снижение АО происходит при рестриктивных заболеваниях легких, повреждении или выпадении альвеол, а также при небольшой обструкции дыхательных путей. Если АО в норме, снижение ДСЛ обусловлено поражением легочных сосудов, эмфиземой с сохраненным объемом легких или анемией. Снижение АО при нормальном или сниженном соотношении трансфер-коэффициента наблюдается при сокращении альвеолярно-капиллярной поверхности, например, при эмфиземе или интерстициальных заболеваниях легких с уменьшением объема легких. Снижение АО и повышенное отношение трансфер-коэффициента наблюдаются при снижении объема легких, чаще после резекции легкого, либо из-за неполного раскрытия легких, например, при ателектазе [165].

Поскольку один и тот же показатель ДСЛ может иметь место при различных комбинациях его компонентов, в ряде публикаций рассматриваются возможности определения причин снижения ДСЛ с использованием комбинаций показателей АО/ОЕЛ и ДСЛ/АО для повышения возможности определения механизма и морфологии повреждения [114, 119, 165].

М.Ю. Каменева в своем исследовании выделила синдромы нарушения легочного газообмена при определении ДСЛ в комплексе с АО и объемом воздушной ловушки или невентилируемого объема легких (ΔОЕЛ), у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Сочетание компонентов легочного

газообмена, позволило выделить преобладающие механизмы снижения ДСЛ: изменение физико-химических свойств дыхательной мембраны, сокращение поверхности альвеолярно-капиллярной мембраны или сочетание этих механизмов [17, 18].

Определение объема воздушной ловушки при проведении комплекса ДСЛ и бодиплетизмографии помогает установить объем скопившегося воздуха при экспираторных нарушениях, что отражает степень обструктивных нарушений легких [149] и служит маркером наличия неоднородности легочной вентиляции.

В зависимости от величин альвеолярного объема и объема невентилируемого пространства выделено четыре синдрома нарушений газообмена, приложение А: синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (снижение ДСЛ, нормальные альвеолярный объем и объем невентилируемого пространства), синдром «воздушной ловушки» (снижение ДСЛ, нормальный альвеолярный объем и повышенный объем невентилируемого пространства), синдром сокращения поверхности газообмена (снижение ДСЛ, снижение альвеолярного объема и нормальный объем невентилируемого пространства) и синдром смешанных нарушений газообмена (снижение ДСЛ, снижение альвеолярного объема и увеличение объема невентилируемого пространства) [17].

Снижение диффузионной способности легких при нормальных значениях альвеолярного объема и объема невентилируемого пространства может указывать на повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны из-за интерстициального воспаления или фиброза. Снижение значения альвеолярного объема при нормальном показателе невентилируемого пространства свидетельствует о выраженных изменениях, связанных не только с физико-химическими свойствами мембраны, но и с уменьшением площади ее поверхности. Повышение объема невентилируемого пространства при нормальном альвеолярном объеме не исключает изменений в мембране, но указывает на возможность увеличения невентилируемого легочного объема. Признаком снижения ДСЛ смешанного генеза является сочетание изменений компонентов: снижение альвеолярного объема и повышение объема невентилируемого пространства, что происходит как

за счет сокращения поверхности газообмена, так и за счет увеличения объема зон невентилируемых легких [17].

Различные физиологические и патофизиологические процессы оказывают влияние на процесс транспорта  $CO$ , что, приводит к изменению величину диффузионной способности легких.

Горизонтальное положение при исследовании, физическая нагрузка или наличие внутрисердечных шунтов могут привести к расширению альвеолярных капилляров и тем самым увеличению АО и ДСЛ за счет повышения перфузии легких. Кроме того, полицитемия и внутриальвеолярные геморрагии также способствуют увеличению параметра ДСЛ за счет увеличения скорости химической реакции и возможности дополнительного связывания  $CO$  с гемоглобином [114].

Напротив, проба Вальсальвы (экспираторное усилие при закрытом надгортаннике) может уменьшить АО и таким образом снизить ДСЛ.

На легочный газообмен и состояние альвеолярно-капиллярной мембраны оказывает влияние равномерность распределения вентиляции относительно легочной перфузии. При наличии обструкции дыхательных путей и эмфиземы, способность  $CO$  переходить в кровяное русло можно измерить только в тех ацинусах, куда молекулы  $CO$  могут попасть во время вдоха. В этом случае параметр АО отражает только региональное распределение инертного газа, недооценив истинный объем, в то время как величина ДСЛ показывает газообмен в наиболее вентилируемых участках легких [135, 158].

Увлечение толщины дыхательной мембраны и замедление скорости газообмена между альвеолярным пространством и кровью легочных капилляров является основной причиной снижения легочного газообмена при фиброзных и воспалительных заболеваниях различной этиологии, сердечной недостаточности, воспалении капиллярной стенки при системных заболеваниях соединительной ткани, а также при заполнении альвеол фосфолипидами при альвеолярных протеинозах [17, 135].

Снижение ДСЛ происходит при резекции легочной ткани преимущественно за счет уменьшения площади диффузионной поверхности в зависимости от объема хирургического вмешательства. Однако в оставшемся объеме легочной ткани происходит компенсаторное альвеолярно-капиллярное рекрутирование, и кровоток осуществляется по системе более мелких капилляров, что приводит к меньшей потере объема легочной капиллярной крови, чем ожидалось в оставшемся объеме легочной ткани [30, 135].

Внелегочными причинами снижения легочного газообмена являются нейромышечные нарушения с развитием слабости дыхательных мышц, деформация грудной клетки, заболевания плевральной полости и избыточный вес. При таких состояниях наблюдается затруднение выполнения полного вдоха и, как следствие, уменьшение наполнения легких и снижение как АО, так и трансфер-фактора [30, 135].

ДСЛ зависит от концентрации и связывающих свойств гемоглобина (Hb) в альвеолярных капиллярах, поэтому следует вносить поправку по концентрации гемоглобина при анализе ДСЛ. J.E. Cotes и соавторами были предложены формулы для коррекции ДСЛ учитывая уровень гемоглобина [103, 135]. В процессе выполнения метода СО вступает в химическую реакцию с гемоглобином эритроцитов. Гемоглобин в свою очередь является железосодержащим белком, выступающим основным транспортером газа от респираторной зоны к тканям и органам [115].

При анемии перерасчет измеренной величины ДСЛ с корректировкой на пониженную величину гемоглобину может повысить показатели легочного газообмена, что указывает на возможность внелёгочной причины снижения ДСЛ [135, 173].

При длительном курении в крови повышается уровень карбоксигемоглобина, что снижает градиент напряжения углекислого газа между альвеолярным газом и венозной кровью легочных капилляров, что, в свою очередь, уменьшает захват углекислого газа. Это является одной из причин снижения диффузионной способности легких при исследовании газообмена [57].

Концентрация карбоксигемоглобина может немного увеличиваться при исследовании легочного газообмена из-за вдыхания газовой смеси. Исследование Т.М. Frey и коллег показало, что после каждого измерения ДСЛ методом однократного вдоха с задержкой дыхания уровень карбоксигемоглобина увеличивается примерно на 0,7%. Это приводит к снижению величины ДСЛ из-за уменьшения числа молекул гемоглобина, доступных для связывания с СО [173]. Увеличение концентрации карбоксигемоглобина на 1% приводит к снижению величины ДСЛ примерно на 0,8-1% [160].

При беременности происходит физиологическое уменьшение легочного объема, что приводит к снижению легочного газообмена примерно на 15% [57].

Нормальный диапазон параметров легочного газообмена с возрастом снижается, у женщин он ниже, чем у мужчин, и выше у лиц высокого роста [57].

В исследовании С. Casanova было установлено, что на исходном уровне женщины с ХОБЛ имели более низкие значения ДСЛ, несмотря на более высокий ОФВ1(%) по сравнению с мужчинами. Кроме того, ежегодное снижение ДСЛ у женщин с ХОБЛ было статистически значимо выше [99].

Метод определения диффузионной способности легких по монооксиду углерода с единичным вдохом широко используются в клиниках всего мира, а также в лабораториях физиологии дыхания и в различных клинических исследованиях.

### **1.3. Клиническое значение метода диффузионной способности легких**

Оценка газообменной функции легких имеет важное значение для диагностики патологий, взаимосвязанных с изменением свойств альвеолярно-капиллярной мембраны и приводящих к нарушению переноса монооксида углерода из альвеол в кровь [57].

Ведущие клинические направления исследования легочного газообмена включают диагностику и динамическое наблюдение интерстициальных заболеваний легких, оценку эффективности терапии, выявление побочных

эффектов лекарств и токсических веществ, предоперационную оценку тяжести заболеваний, а также экспертизу трудоспособности у пациентов с профессиональными вредностями [57].

Нарушения легочного газообмена встречаются как при клинических состояниях с обструкцией дыхательных путей и неравномерности вентиляции [34, 54, 89, 127], так и при заболеваниях, поражающих интерстициальную легочную ткань и приводящих к рестриктивным нарушениям [17, 79, 81, 169].

В ходе интерпретации результатов исследования ДСЛ следует учитывать данные механики дыхания и показатели легочных объемов [135, 152].

При наличии обструкции дыхательных путей снижение параметров легочного газообмена в основном вызвано неравномерностью вентиляции [34, 53, 89, 127].

Величина ДСЛ зависит от степени бронхиальной обструкции. В исследовании О.И. Савушкиной было установлено, что легочный газообмен был статистически значимо ниже в группах с тяжелой (в 70% случаев) и умеренной (в 79% случаев) степенью обструкции дыхательных путей, а в группе без обструктивных нарушений ДСЛ была в пределах нормы - 94% [53].

Снижение легочного газообмена является достоверным предиктором увеличения частоты госпитализаций и смертности при ХОБЛ. В прогностическом анализе было установлено, что на все последующие 10% понижения диффузионной способности легких риск госпитализации с ХОБЛ возрастал в 10%, а риск летальности на 28% [89, 90].

В исследовании Р.Т. Juan установлено, что ДСЛ менее 60% у пациентов с ХОБЛ связано с повышенным риском смертности от всех причин и ухудшением клинической ситуации. При ДСЛ  $\geq$  чем 60% уровень летальности составил 9%, а при ДСЛ  $<$  60% -23% [127].

В работе Е.Е. Минеевой было установлено, что у пациентов с диагнозом бронхиальная астма через 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдается снижение ДСЛ от 60-80%. Это снижение произошло в 17% случаев в группе с бронхиальной астмой и в 20% случаев в группе без бронхообструкции. У

пациентов с поражением паренхимы выше 50% по данным МСКТ ОГК через 3 месяца основным нарушением легочной функции было снижение ДСЛ, которое зафиксировано у 57% пациентов с БА [34].

При наличии данных о рестриктивных нарушениях механики дыхания снижение ДСЛ может свидетельствовать о наличии диффузного воспаления, фиброза, распада и диссеминации. Нарушение легочного газообмена является наиболее характерным, ранним и зачастую единственным признаком, указывающим на поражение интерстициальной ткани легких [17, 70, 79, 81, 134, 152, 169].

Кроме того, возвращение показателей легочного газообмена к нормальному значению у пациентов, перенесших внебольничную пневмонию, происходит позже, чем клиническое и рентгенологическое выздоровление, согласно исследованию О.И. Савушкиной [57].

При системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) у 20–95% пациентов наблюдается интерстициальное поражение легочной ткани. В большинстве случаев интерстициальные заболевания легких на фоне СЗСТ имеют тенденцию к развитию прогрессирующего легочного фиброза [2, 81]. Снижение ДСЛ является характерным признаком наличия интерстициальных изменений, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани, и встречается у 30-90% пациентов с системной склеродермией [81].

При первичном обследовании у пациентов с системной склеродермией снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 70% от нормы, ДСЛ менее 60% от нормы, а также наличие «сотового» легкого или тракционных бронхоэктазов по данным МСКТ органов грудной клетки является показанием для неотложного назначения антифибротической терапии. Также, если наблюдается увеличение легочного фиброза по МСКТ, дальнейшее снижение ФЖЕЛ на 10% или ДСЛ на 15% и более, необходимо назначение антифибротической терапии [2, 81].

В исследовании А.В. Черняка у пациентов с системной склеродермией при оценке функции внешнего дыхания было отмечено, что нарушения легочной

функции в большинстве случаев отсутствуют. Рестриктивный тип нарушений встречался у 27% пациентов, обструктивный тип – у 15%, а смешанный тип – только у 2 %. Однако нарушение легочного газообмена было выявлено у 77% пациентов с сохраненными легочными объемами [71].

Снижение показателей легочного газообмена при ИЗЛ-системной красной волчанке является ранним признаком наличия фиброза легких. Исходное снижение ДСЛ (<80%) имело большую прогностическую ценность для положительного диагноза ИЛФ по данным МСКТ ОГК через 2 года наблюдения, чем снижение показателя ФЖЕЛ (<80%) [134].

Снижение ДСЛ является косвенным маркером тяжести системной красной волчанки. В исследовании E.L.Talles была установлена связь между наличием антинуклеосомных аутоантител на начальном этапе заболевания и отрицательной динамикой изменений параметров ДСЛ в процессе наблюдения. При анализе выживаемости снижение ДСЛ <70% оказалось прогностическим фактором смерти и/или госпитализации в отделение интенсивной терапии при первичном обращении ( $p = 0,0121$ ), а также в любой момент в течение последующего наблюдения ( $p = 0,0022$ ) [169].

Нарушение параметров легочного газообмена наблюдается в 97,5 % случаев у пациентов из Национального регистра больных с идиопатическим легочным фиброзом. Изменение ДСЛ более выражено по сравнению с параметрами легочной вентиляции. Среднее значение ФЖЕЛ, ОЕЛ и ДСЛ в исследование составили 77,8%, 76,7% и 47,3% соответственно [70].

При анализе прогноза заболевания измерение диффузионной способности легких имеет ключевое значение. Снижении ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  или ДСЛ  $\geq 10\%$  в течение 1 года наблюдения являются доказательством прогрессирования легочного фиброза, если это не объясняется другими причинами [156]. Снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  или снижение ФЖЕЛ на 5–9% вместе со снижением ДСЛ  $> 15\%$  повышает риск смерти в течение последующих 15 лет наблюдения [113].

В исследовании Н.Р. Collard и др. показано, что ДСЛ <40 % является достоверным фактором риска смерти пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [101].

Было установлено, что у пациентов с диагнозом ИЛФ в течение предыдущих 6 месяцев, снижение ДСЛ на  $\geq 2\%$  по прогнозу,  $\geq 5\%$  по прогнозу,  $\geq 10\%$  по прогнозу и  $\geq 15\%$  по прогнозу было связано увеличением риска смерти или трансплантации легкого в 2,0 раза, 1,4 раза, 1,5 раза и 1,9 раза соответственно [147].

Распространённость снижения ДСЛ при короновирусной инфекции, согласно данным Европейского респираторного общества, колеблется от 40 до 65% [87].

В большинстве случаев результаты ДСЛ прямо пропорционально связаны со степенью поражения легких по данным МСКТ ОГК и длительностью после перенесенного COVID-19 [14, 51, 54, 88, 172].

В исследовании О.И. Савушкиной было установлено, что в течение первых 90 дней с момента появления первых симптомов COVID-19 у 68,3% пациентов наблюдалось снижение параметров ДСЛ. В период от 3 месяцев до полугода снижение ДСЛ было выявлено в 47,5% случаев, а после 180 дней — в 32,5%. Различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Также была выявлена обратная умеренная корреляционная связь между ДСЛ и степенью поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК ( $r -0,59$ ), и положительная умеренная с длительностью от начала заболевания COVID-19 ( $r 0,31$ ) [51, 54].

В исследовании L. Azour при проведении магнитно-резонансной томографии через 8 месяцев после начала заболевания было установлено, что степень непрозрачности легких при МРТ в низкопольных режимах коррелировала со снижением ДСЛ у пациентов с постковидным синдромом ( $p = -0,55$ ) [51, 54].

У значительной части пациентов через 3 месяца – 1 год после острой фазы заболевания COVID-19 сохранялось снижение показателей легочного газообмена [1, 51, 79, 172]. Однако установлено, что к 12-му месяцу ДСЛ статистически значимо увеличивается [1, 51].

В исследовании Л.А. Эргешевой было доказано влияние COVID-19 на состояние легочного газообмена у пациентов с гиперсенситивным пневмонитом. ДСЛ у пациентов, перенесших инфекцию, была статистически значимо ниже, чем у пациентов без COVID-19 в анамнезе: 33% против 43,3%, соответственно. Однако у пациентов с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких значительного влияния COVID-19 на состояние легочного газообмена в отдаленном периоде не было выявлено [79].

Оценка состояния легочного газообмена является важным этапом в предоперационной оценке рисков резекции легких у онкологических больных [49, 114, 144].

Согласно рекомендациям Американского торакального и Европейского респираторного обществ, диффузионную способность легких следует регулярно измерять у всех пациентов перед резекцией легкого, независимо от величин спирометрических значений: при ДСЛ и ОФВ1 более 80% возможно выполнение пневмонэктомии. В случае, если диффузионная способность легких менее 60%, пациенту показано выполнение кардиопульмонального теста [114]. Значение предсказанной послеоперационной ДСЛ менее 40 % является критерием высокого риска осложнений.

В 2016 году М. Salati и соавторы предложили алгоритм функциональной операбельности, согласно которому сначала оценивается кардиологический риск, а затем определяются прогнозируемые послеоперационные величины ОФВ1 и ДСЛ. Риск считается не высоким, если оба значения превышают 60% [161].

Проводилось исследование взаимосвязи между диффузионной способностью легких и частотой возникновения отдельных послеоперационных осложнений. Если предоперационная ДСЛ менее 50%, пациенты не должны подвергаться значительным объемам легочных резекций, так как в этой группе повышен риск послеоперационных осложнений [106]. При ДСЛ менее 45% уровень послеоперационных осложнений доходил до 40% [137]. После роботизированной лобэктомии при первичном раке легкого, такие параметры как ОФВ1 и ДСЛ

являются важными предикторами пульмонологических осложнений, которые достоверно чаще возникали при  $ОФВ1 \leq 60\%$  и  $ДСЛ \leq 50\%$  [97, 144].

В исследовании А.И. Романихина сделаны выводы, что «при уровне  $ОФВ1 \geq 80\%$  и отсутствии ХОБЛ или других заболеваний, влияющих на диффузионную способность легких, дальнейшие исследования функциональных резервов не требуются, так как риск послеоперационных осложнений низкий. Таким пациентам можно проводить анатомические резекции легкого, включая пневмонэктомию». Если у пациента есть ХОБЛ, но показатели  $ОФВ1$  и  $ДСЛ$  также превышают  $80\%$ , это свидетельствует о высокой вероятности неосложненного послеоперационного периода. При значениях ниже  $80\%$  необходимо проводить дополнительные исследования, такие как функциональные тесты, кардиопульмональное нагрузочное тестирование и сцинтиграфию легких [49].

У больных с пограничными результатами спирометрии (объем форсированного выдоха за 1 секунду - менее  $2,0$  литров) в план предоперационного обследования необходимо включать также перфузионную сцинтиграфию легких [82, 105].

По анализу  $ДСЛ$  можно выявить нежелательные эффекты от применения ряда противоопухолевых препаратов. По частоте развития нежелательных лекарственных реакций поражение дыхательной системы занимает 3-е место после поражений кожи и органов пищеварения. Популяционное исследование показало, что частота дыхательной недостаточности, обусловленной лекарственно-индуцированными поражениями легких, составила  $6,6$  на  $100$  тыс. пациенто-лет [43].

При контроле заболеваний, связанных с профессиональными вредностями, установлено, что снижение диффузионной способности легких, находящееся в пределах нормы, является ранним признаком легочного поражения, вызванного воздействием асбеста [130].

Из-за сложности маневра выполнения метода  $ДСЛ$ , ряд исследователей попытались изучить взаимосвязь между исследованием диффузионной

способности легких и методом ИОС, который проводится во время спокойного дыхания пациента.

Наличие неоднородности легочной паренхимы и изменение сопротивления дистальных дыхательных путей изменяют параметры ИОС. Анализ корреляции ДСЛ и показателей ИОС проводился при различной легочной патологии [53, 55, 123, 181].

В исследовании О.И. Савушкиной у пациентов с рестриктивными изменениями была выявлена отрицательная взаимосвязь между состоянием легочного газообмена и частотной зависимостью резистанса ( $R_{rs5-20}$ ), изменением реактанса на частоте 5 Гц д.в. ( $\Delta X_{rs5}$ ) и резонансной частотой ( $F_{res}$ ) [55].

Японские исследователи обнаружили, что у больных идиопатическим легочным фиброзом существует значимая корреляция ДСЛ и показателями  $X_{rs5}$ ,  $F_{res}$  и  $\Delta X$ , однако статистически значимой взаимосвязи с частотной зависимостью резистанса не выявлено [123].

В исследовании Y. Yamamoto была обнаружена взаимосвязь между ДСЛ и изменением реактанса на частоте  $X_{rs5}$  Гц только при наличии сочетания фиброзных изменений и эмфиземы легких [181].

При обструктивных нарушениях связь между величинами ИОС и состоянием легочного газообмена зависит от степени обструкции. Не были установлены значимые корреляционные связи между ИОС с ДСЛ у пациентов с легкой бронхиальной обструкцией [56]. В свою очередь при тяжелой степени обструкции наблюдается умеренная связь между ДСЛ и резистансом на частоте 20 Гц ( $-R_{rs20}$ ) [53].

В анализе других исследований «была выявлена отрицательная взаимосвязь между ДСЛ и резистансом на частоте 5 Гц ( $R_{rs5}$ ), неравномерностью сопротивления ( $R_{rs5-20}$ ) и площадью реактанса  $\Delta X$ » [107]. Кроме того, была установлена положительная взаимосвязь между ДСЛ и  $R_{rs5}$  и отрицательная с  $R_{rs5-20}$  и резонансной частотой [168].

В исследовании О.С. Володич «были выявлены умеренные взаимосвязи между диффузионной способностью легких и осцилляторными характеристиками,

отражающими изменения в ацинарной зоне: повышение резистанса на частоте 5 Гц и его частотной зависимости, а также в снижение реактанса» [7].

Таким образом, метод диффузионной способности легких является информативным для ранней диагностики рестриктивных изменений, а также надежным предиктором тяжести при обструкции и неравномерности вентиляции легких. Оценка ДСЛ представляет собой важный функциональный параметр в предоперационный период для оценки рисков легочных осложнений. Поиск связей между методиками ИОС и ДСЛ при разной технике выполнения исследования может предоставить дополнительную информацию о состоянии респираторной зоны. Однако у пациентов с туберкулезом легких подобные исследования не проводились, и это направление требует дальнейшего изучения и анализа.

#### **1.4. Оценка легочного газообмена у больных туберкулезом легких**

Состоянию легочного газообмена при специфическом поражении легочной ткани посвящено лишь несколько исследований [21, 22, 39, 95, 116].

Одним из первых исследований являются работы группы ученых из ЦНИИТ во главе с В.Б. Нефедовым [39]. Эти исследования проводились на небольшой выборке пациентов с использованием метода «steady-state», который в настоящее время не применяется для оценки ДСЛ.

Снижение ДСЛ при нормальной вентиляционной функции наблюдается у большинства пациентов с ТЛ [19, 116], включая тех, у кого нет значимого снижения легочных объемов [21]. Это связано с определенной степенью физиологической адаптации из-за хронического характера течения заболевания и редукции больших объемов функционирующей паренхимы [25, 58].

Согласно систематическому обзору, проведённому R. Malmberg и соавторами выявлено, что на ранних стадиях туберкулёза наблюдается снижение легочного газообмена [91].

В исследованиях Л.Д. Кирюхиной у пациентов с рестриктивными и смешанными вариантами нарушений механики дыхания выявляются наиболее

значимое снижение ДСЛ. Снижение показателей легочного газообмена умеренно связано со снижением легочных объемов ОЕЛ, ЖЕЛ, повышением ООЛ в структуре ОЕЛ, а также зависит от объема специфического поражения [22, 26].

Важное место в диагностике ТЛ и распространенности специфического поражения занимает метод компьютерной томографии [80, 93, 98, 125, 126]. В последние годы активно развивается использование нейронных сетей для выявления туберкулеза легких, которые помогают в количественной оценке объема поражений, полостей распада и площади эмфиземы.

У пациентов с ТЛ наиболее выраженное снижение диффузионной способности легких соответствует распространенным формам поражения легочной ткани [26]. В исследованиях, проведенных Л.Д. Кирюхиной и соавторами была выявлена зависимость состояния легочного газообмена у пациентов с ТЛ от количества фокусов, суммарного объема зон поражения и размера наиболее крупной полости по данным МСКТ ОГК. Также показатели ДСЛ зависели от выраженности нарушений капиллярного легочного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии, как в пораженном лёгком, так и в контралатеральном легком. У пациентов с формами ТЛ, занимающими большие объемы легочные, такими как диссеминированный туберкулез и ФКТ, отмечались как умеренные, так и выраженные нарушения легочного газообмена. Умеренное снижение ДСЛ было выявлено в 50% случаев у пациентов с диссеминированным туберкулезом. У больных с ФКТ нарушения газообмена наблюдались в 97% случаев, при этом более половины из них имели выраженные изменения: 31% - значительное снижение, 20% - резкое снижение ДСЛ [26].

Однако при анализе функционального состояния пациентов с ТЛ необходимо учитывать величину ДСЛ не только при обширном поражении легочной ткани, но и у пациентов с локальными формами туберкулеза, поскольку определение состояния легочного газообмена также имеет важное значение [19].

Даже при небольшом объеме специфического поражения наблюдаются изменения параметров легочного газообмена. У пациентов с инфильтративным туберкулезом (ИТ) и длительностью специфического воспаления менее года в 76%

отмечалось умеренное снижение диффузионной способности легких. У больных с ограниченным процессом, но хроническим течением (туберкулема и кавернозный туберкулез) в 67% случаев было умеренное снижение легочного газообмена, а в 14% случаев - значительное снижение [22].

В отдалённом периоде у большинства излеченных пациентов наблюдается снижение легочного газообмена, даже при адекватной терапии в необходимом объеме [76, 91, 95, 116].

В исследовании М. В. Gupta у пациентов, излеченных от ТЛ, в 22% случаев наблюдалось легкое снижение ДСЛ, умеренное снижение легочного газообмена наблюдалось практически у половины пациентов (в 43% случаев), и у 4% больных было выраженное снижение ДСЛ. У более чем 50% пациентов без нарушений механики дыхания было обнаружено нарушение ДСЛ [116].

В исследовании W.A. Brian во время лечения ТЛ отмечалась положительная динамика распространённости туберкулезного поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК, но были выявлены участки воздушной ловушки. В первый год после завершения лечения было зарегистрировано повышение легочных объемов, однако снижение ДСЛ, отмеченное у большинства пациентов, осталось прежним. Через год после завершения лечения у 76,8% пациентов наблюдалось умеренное снижение ДСЛ [95].

Сравнительное исследование, проведённое М.А. Kim и его соавторами в Южной Корее, показало, что при посттуберкулёзной эмфиземе наблюдается снижение диффузионной способности и фракции выброса правого желудочка. При этом снижение диффузионной способности легких значительно выше, чем при первичной эмфиземе [91].

В исследовании влияния противотуберкулезной терапии на функцию легких был проведен анализ легочной функции по окончании лечения. Были выявлены отклонения бодиплетизмографии (рестрикция, гиперинфляция и/или воздушная ловушка), которые встречались чаще в группе пациентов с лекарственно устойчивыми формами МБТ ( $p=0,001$ ), наряду со сниженной диффузионной способностью легких ( $p=0,003$ ) [143].

Анализ данных более 7800 пациентов, у которых проводили измерение ДСЛ, показал, что ДСЛ является сильным независимым предиктором смертности. У пациентов с туберкулезом легких даже при адекватном лечении смертность выше, чем в контрольной группе [85, 140].

У пациентов, после полного излечения от туберкулеза легких, продолжительность жизни на 3,6 года короче по сравнению с пациентами без туберкулеза в анамнезе [118, 75].

Оценка величины ДСЛ представляет собой важный функциональный показатель операбельности и оценки рисков послеоперационных осложнений у онкологических больных [49, 96, 144, 161].

Во фтизиатрической практике хирургическое лечение является составной частью комплексного лечения туберкулеза. По данным ряда исследований комплексное лечение, в сочетании с резекционной хирургией, позволяет добиться повышения эффективности лечения до 86,6-99,4% [33, 58, 111]. При фиброзно-кавернозном туберкулезе легких консервативная терапия приводит к клиническому излечению в 19,8% случаев, при сочетании химиотерапии и хирургических методов эффективность лечения повышается до 41,3% при выполнении торакопластики и до 86,7% при анатомической резекции легкого [9].

Во многих случаях при оценке функциональной операбельности больных ТЛ применяются алгоритмы, разработанные для пациентов с онкологией легкого [49, 96, 161].

Однако хронический характер течения туберкулеза легких, в отличие от злокачественных заболеваний, приводит к физиологической адаптации. При длительном процессе, сопровождающемся фиброзом легочной ткани, уменьшается объем хорошо функционирующей паренхимы, что ко времени операции приводит к значительной функциональной неполноценности пораженного легкого [58].

На основании клинических рекомендаций, пациентам с МЛУ МБТ требуется консультация врача-торакального хирурга для определения необходимости хирургического вмешательства [27, 64]. Однако в литературе не представлены алгоритмы для комплексной оценки функциональной операбельности и

прогнозирования результатов резекций легочной ткани у пациентов с туберкулезом легких, учитывающие величину ДСЛ. Существуют лишь отдельные исследования по данной теме [25, 33].

При предоперационной комплексной оценке функции легких у пациентов с туберкулезом, которым планируется пневмонэктомия, у всех обследованных было обнаружено снижение диффузионной способности легких. Особенно это снижение было выражено у пациентов со смешанным вариантом нарушений механики дыхания [25].

В исследовании И.С. Серезвина для больных туберкулезом легких были определены отдельные критерии оценки функциональной операбельности, что является важным аспектом при планировании хирургического вмешательства. В частности, для пациентов, которым планируется лобэктомия, необходимо, чтобы показатель ОФВ1 превышал 1,5 литра, а для пневмонэктомии — 2 литра. Эти параметры помогают минимизировать риски, связанные с операцией, и обеспечить более благоприятный исход для пациента [58].

Анализ сниженной диффузионной способности легких при туберкулезе легких освещен в единичных публикациях, механизмы нарушения легочного газообмена у больных туберкулезом не были изучены. Исследования особенностей диффузионной способности легких при различных клинических формах туберкулеза, а также влияние клинического статуса пациентов и состояния вентиляционной функции легких не проводились.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С целью решения поставленных задач в период с 2013 по 2022 год было выполнено клинико-функциональное сплошное проспективное обсервационное исследование, в которое были включены 608 больных туберкулезом легких, проходивших обследование и лечение в отделении терапии туберкулеза легких №1 и торакальном (хирургическом) отделении № 3. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 лет с верифицированным диагнозом туберкулеза легких (установленным этиологическими, либо гистологическими методами), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Всем больным было выполнено комплексное исследование функции дыхания (КИФВД), включающее спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, а также импульсную осциллометрию. Также были проведены клинико-лабораторные исследования, оценены данные компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии.

Критерии включения:

1. возраст от 18 лет;
2. верифицированный диагноз туберкулеза органов дыхания (этиологическими или гистологическими методами);
3. информированное добровольное согласие пациента.

Критерии исключения:

1. пациенты с неспецифическими заболеваниями органов дыхания;
2. курение в анамнезе более 10 пачка/лет;
3. операции на органах грудной клетки в анамнезе;
4. заболевания, ограничивающие подвижность грудной клетки;
5. наличие злокачественного процесса любой локализации;

## 6. отказ пациента от исследования.

На рисунке 1 представлена схема проводимого исследования.

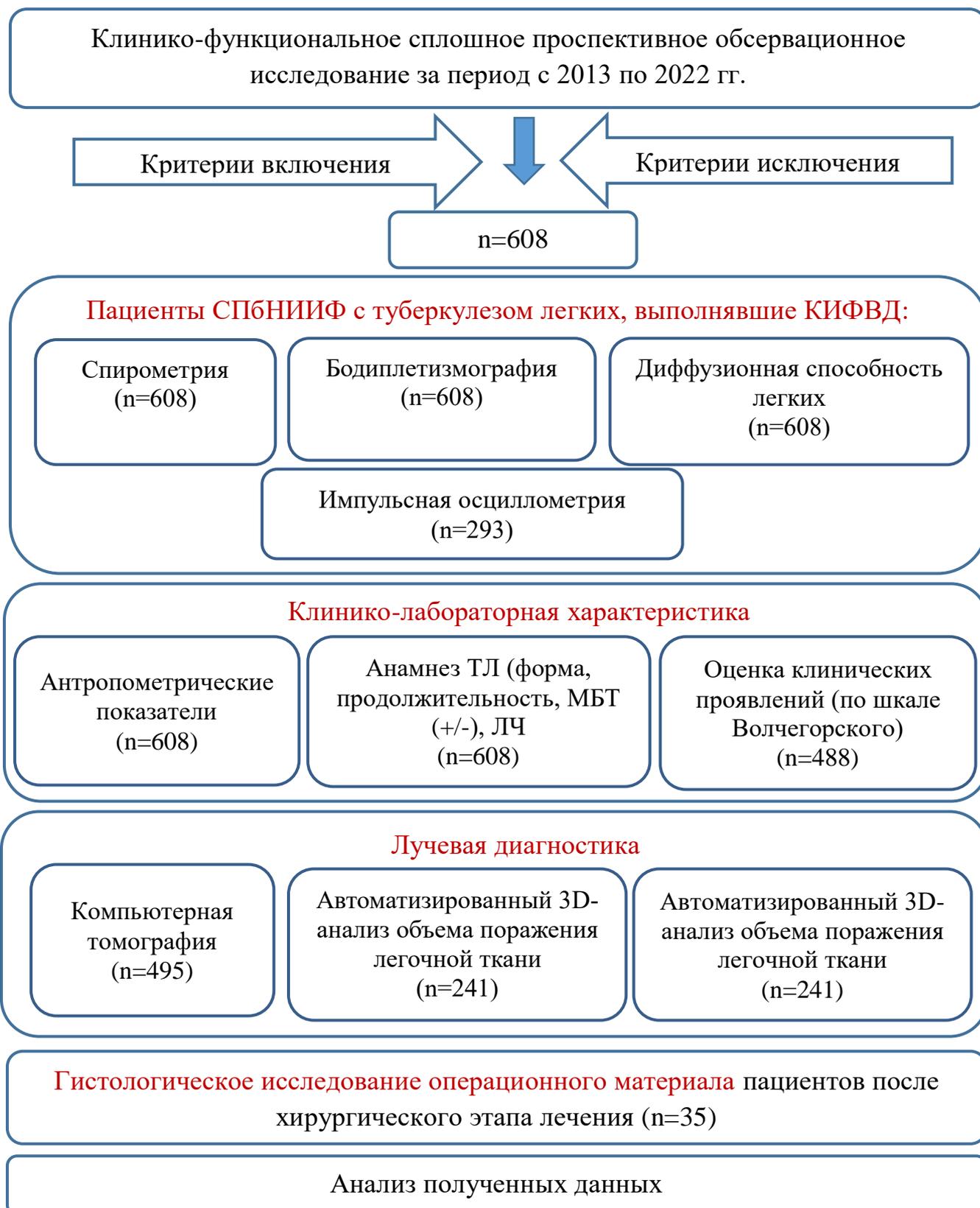


Рисунок 1 – Дизайн клинико-функционального исследования

## 2.1. Клинические методы исследования

При сборе анамнеза заболевания особое внимание уделялось следующим аспектам, касающимся органов дыхания и характеристик специфического процесса. Особенности фтизиатрического анамнеза: выявление ТЛ при плановом флюорографическом исследовании или при обращении пациента в больницу с жалобами. Анализ длительности туберкулезного процесса: ранние стадии до года, 1 - 5 лет и хронические формы течения заболевания 5-10 лет, а также более 10 лет.

Жалобы со стороны органов дыхания оценивались по степени выраженности клинической симптоматики с использованием опросника, разработанного И.А. Волчегорским [8] и представленном в приложении Б. Каждая жалоба оценивалась в зависимости от выраженности субъективной клинической симптоматики от 0 до 3 баллов. Таким образом, максимальный балл составлял 17, а отсутствие жалоб оценивалось в 0 баллов.

При сборе анамнеза жизни проводилась оценка статуса курения и учитывались следующие параметры: факт курения (в настоящем или в прошлом), возраст начала курения и индекс курения пачка/лет, рассчитываемый по формуле GOLD 2024:

$$ИК = (\text{количество выкуриваемых в день сигарет} \times \text{число лет курения}) / 20$$
 [176].

«При индексе курения более 10 пачка/лет пациент считался "безусловным курильщиком"» [3, 46, 68] и далее не мог участвовать в исследовании, так как в рамках проводимой работы критерием исключения являлись все анамнестические данные, помимо специфического поражения, влияющие на снижение ДСЛ.

## 2.2. Методы исследования механики дыхания и легочного газообмена

С целью анализа состояния респираторной функции всем пациентам при госпитализации было выполнено комплексное исследование функции внешнего дыхания в отделении функциональной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ»

Минздрава России. Для оценки вентиляционных нарушений проводили исследования: спирометрию, бодиплетизмографию, а также импульсную осциллометрию. Для определения легочного газообмена выполнялся метод исследования диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха с задержкой дыхания. Исследование проводилось на комплексной установке экспертного класса «Master Screen Body Diffusion» (VIASYS Healthcare, Германия) в соответствии с международными рекомендациями по стандартизации легочных функциональных тестов, критериями совместной рабочей группы Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [114, 135, 165], а также национальным руководством по функциональной диагностике [66].

Перед выполнением функциональных исследований соблюдались определенные требования и исключались факторы, влияющие на качество результатов. Запрещалось курение или «вейпинг» за 1 час до исследования, а также физические упражнения за 1 час до тестирования, чтобы избежать бронхоконстрикторной реакции. Исследование проводилось через 20 минут отдыха, не ранее чем через 2 часа после приема пищи и через 7 дней после бронхоскопии. Бронхолитическая терапия отменялась в зависимости от продолжительности действия: препараты короткого действия - за 4-6 часов, препараты пролонгированного действия - за 24 часа до выполнения обследования [60, 115]. Ежедневно перед началом исследования вводили текущие параметры окружающей среды и проводили калибровку оборудования.

Измерения выполнялись в положении больного сидя, с использованием носового зажима, загубник спирометра пациент герметично обхватывал губами и зубами. Спирометрия проводилась по следующей схеме: 1) спокойная спирометрия для определения жизненной емкости легких при спокойном дыхании; 2) форсированная спирометрия, выполняемая с максимальным усилием вдоха и выдоха, для регистрации кривой «поток-объем» форсированного выдоха и расчета показателей: форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного

выдоха за 1 секунду, скорости форсированного выдоха между 25-м и 75-м процентилями ФЖЕЛ ( $СОС_{25-75}$ ) и индекса Генслера (отношения  $ОФВ1/ФЖЕЛ$ ).

Измерения соответствовали критериям качества: проводились не менее 3 раз, с разницей между маневрами не более 150 мл или 10% от значения ЖЕЛ. Маневр ФЖЕЛ: длился не менее 6 секунд, а время от максимально глубокого вдоха до нулевой точки не превышало 2 секунд. Для протокола выбиралась максимальная величина. Все попытки были выполнены с соблюдением стандартов по контролю качества выполнения спирометрического исследования [66, 165].

Полученные результаты были сопоставлены с референсными значениями, основанными на стандартах должных величин (д.в.) Европейского общества угля и стали [155]. Диагностика типов вентиляционных нарушений проводилась в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ, а также согласно Национальному руководству по функциональной диагностике [66, 114, 165]. В результате выполненных исследований были диагностированы различные типы вентиляционных нарушений: обструктивный, рестриктивный и смешанный. Обструктивный вариант определялся по результатам спирометрии, а рестриктивный и смешанный – на основе спирометрии и бодиплетизмографии (Приложение В) [152].

Бодиплетизмография выполнялась для анализа легочных объемов и определения бронхиального сопротивления при вдохе и выдохе. В ходе исследования пациенты находились в закрытой кабине, дышали через загубник, прижимая щеки ладонями и закрывая нос зажимом. В результате были вычислены следующие параметры: общая емкость легких и ее составляющие (ЖЕЛ и остаточный объем), доля ООЛ в структуре ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ), а также общее бронхиальное сопротивление при вдохе и выдохе ( $R_{tot}$ ).

Оценка состояния легочного газообмена выполнялось методом диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха газовой смеси с последующей задержкой дыхания. Основные компоненты газовой смеси: 0,25% монооксида углерода, 9% инертного газа гелия и остальное - искусственный воздух.

Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ [115]. Чтобы избежать потери газа во время маневра, пациенты плотно зажимали за губник зубами и закрывали нос при помощи зажима. После маневров спокойного дыхания обычным воздухом осуществлялся выдох до уровня остаточного объема легких, затем выполнялся глубокий вдох газовой смеси с последующей задержкой дыхания на 8 секунд и максимальным выдохом, который длился не менее 4 секунд, что соответствовало критериям качества проведения исследования. В ходе анализа выдыхаемого состава воздуха осуществлялся расчет объема легких эффективно выполняющих функцию переноса газа в кровь. Маневр диффузионного теста методом однократного вдоха с задержкой дыхания представлен на рисунке 2 [30]. Объем вдоха газовой смеси составлял не менее 85% от жизненной емкости легких, определенной при спокойной или форсированной спирометрии.

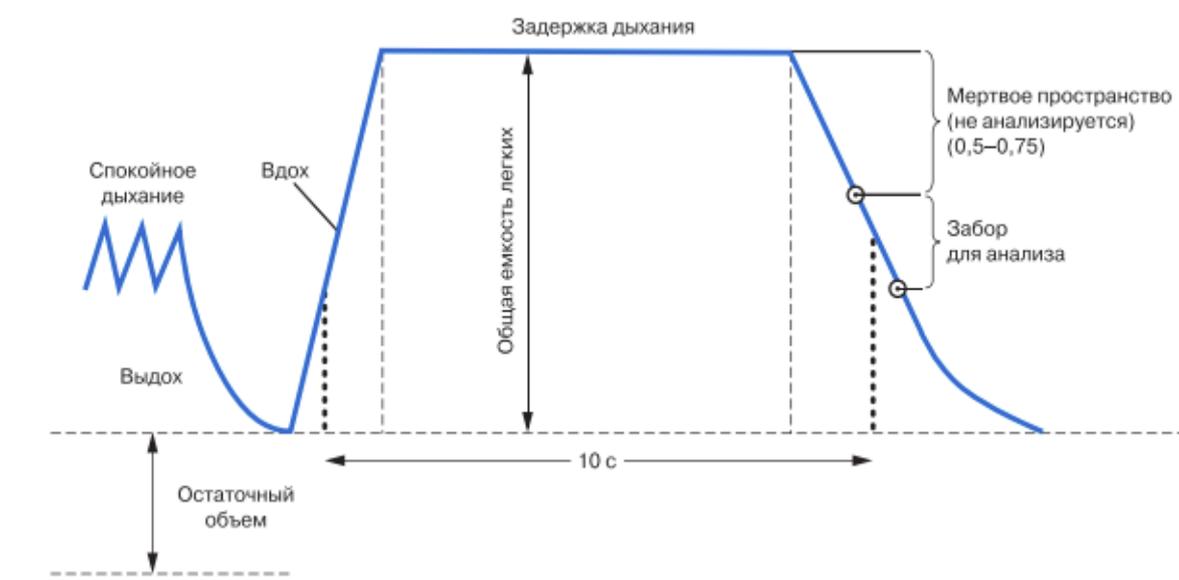


Рисунок 2 - Маневр выполнения метода диффузионной способности легких

Анализировались следующие параметры: диффузионная способность легких или фактор переноса  $CO$ , который представляет собой количественную оценку эффективности переноса кислорода из альвеол в кровь; трансфер-коэффициент (ДСЛ/АО) - отражает скорость поглощения  $CO$  альвеолами во время задержки

дыхания, альвеолярный объем (АО) - объем газовой смеси, поступающий в респираторную зону при вдохе.

Также с помощью метода одиночного вдоха по разведению гелия определяли объем невентилируемого пространства или объем «воздушной ловушки» - ΔОЕЛ. Этот параметр рассчитывали, как разница между значениями ОЕЛ, определенной методом бодиплетизмографии и методом диффузионной способности легких. Формула для расчета:

$$\Delta ОЕЛ = ОЕЛ_{плет} - ОЕЛ_{Не},$$

, где ΔОЕЛ – невентилируемый объем легких,

ОЕЛ<sub>плет</sub> – общая емкость легких, измеренная методом бодиплетизмографии,

ОЕЛ<sub>Не</sub> - общая емкость легких, измеренная методом разведения инертного газа (гелия).

Повышение невентилируемого пространства более 0,5 л считалось патологическим и указывало на наличие «воздушной ловушки» (Wade J.F. et al. 1991).

При анализе показателя ДСЛ использовались должные значения, которые рассчитывались по формулам, рекомендуемым Американским торакальным и Европейским респираторным обществом (2005) [135]. Снижение ДСЛ ≤ 60% от должной величины считался умеренной степенью нарушения легочного газообмена, 40-60% - значительной, менее 40% - резкой в градации степени тяжести снижения ДСЛ [30, 135, 152]. «Нижняя граница нормы ДСЛ составляет 80% от должного значения, однако у людей старшего возраста она может быть немного ниже 80%» [152].

Метод импульсной осциллометрии выполнялся на стационарном спирометре Master Screen с модулем импульсной осциллометрии (VIASYS Healthcare, Германия). Выполнялось не менее 3-х попыток спокойного дыхания длительностью 1,0 - 1,5 минуты каждая [30]. Анализировались параметры: Zrs5 - общее дыхательное сопротивление респираторной системы (дыхательный импеданс); Rrs5, 20 - резистивный компонент общего дыхательного сопротивления при частоте осцилляций 5, 20 Гц; Rrs5-Rrs20 – абсолютная частотная зависимость

резистанса;  $X_{rs5}$  - реактивный компонент общего дыхательного сопротивления (реактанс) на частоте 5 Гц;  $\Delta X_{rs5}$  - разница между измеренной и должной величиной  $X_{rs5}$ ;  $A_X$  - площадь под кривой реактанса в частотном диапазоне от 5 Гц до резонансной частоты;  $F_{res}$  - резонансная частота – частота, при которой эластическое и инерционное сопротивления равны.

### 2.3. Лабораторные методы исследования

Для верификации МБТ и определения чувствительности к противотуберкулезным препаратам выполнялись исследование мокроты и смывов из трахеобронхиального дерева на МБТ культуральным, бактериоскопическим и молекулярно-генетическим методами.

Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам проводилась с использованием модифицированного метода пропорций в жидкой среде, метода абсолютных концентраций и молекулярно-генетических методов.

Оценка спектра лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам проводилась при росте культуры. Устойчивость МБТ классифицировалась на несколько типов:

- лекарственно чувствительная форма МБТ (ЛЧ);
- множественная лекарственная устойчивость (МЛУ- устойчивость к изониазиду, рифампицину и любым другим препаратам);
- широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ- устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и аминогликозидам).

### 2.4. Методы лучевой диагностики

В ходе госпитализации всем пациентам проводили мультиспиральную компьютерную томографию для выявления легочной и иной патологии, а также определения стороны и распространенности специфического поражения. Все

исследования были выполнены на аппарате Aquilion TM PRIME TSX-32A (Toshiba, Япония), в отделении компьютерной томографии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Для расчета распространенности структурных изменений легких использовались пакеты автоматических программ - Nodule Analysis (3Д – автоматизированный анализ). Анализ объема максимально фокуса поражения, а также суммарного объема фокусов и объема зон деструкции выполнялся совместно с ведущим научным сотрудником, врачом-рентгенологом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, к. м. н. Павлом Владимировичем Гавриловым.

Для оценки степени потери капиллярного кровотока была выполнена перфузионная сцинтиграфия легких на аппарате Bright View SPEC Philips Medical System с<sup>99m</sup>Tc-МАА (Philips, Голландия) и выделены степени снижения кровотока:

- 1) без изменений,
- 2) снижение капиллярного кровотока до 30% - незначительная;
- 3) снижение капиллярного кровотока от 30% до 60% - выраженная;
- 4) снижение капиллярного кровотока от 60% до 100% - резко выраженная.

Оценка проводилась совместно с ведущим научным сотрудником, врачом радиологом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, д. м. н. Игорем Борисевичем Савиным.

## **2.5. Гистологическая часть исследования**

У 35 пациентов, которым по решению хирургического совета был выполнен оперативный этап лечения ТЛ, было проведено гистологическое исследование резецированных участков легких. Образцы легочной ткани, полученные во время операции, были подвергнуты гистологическому анализу: их фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван- Гизону, а также карболовым фуксином по Цилю-Нельсену. В ходе микроскопического исследования проводился анализ

активности воспалительного процесса (Ариэль Б.М., 2006) [45] и оценивалось наличие сформированных рубцовых изменений, а также наличие отека, гиперемии и железистых разрастаний бронхиального эпителия вокруг очага специфического поражения. Анализ проводился совместно с Татьяной Александровной Новицкой, заведующей патологоанатомическим отделением и кандидатом медицинских наук.

## 2.6. Методы математико-статистической обработки

Статистический анализ производился с использованием языка программирования R (версия 4.2.2) и Statistica 13 (лицензия № JPZ9081943829ARCN6ACD-L), а также Medcalc 15.8.

Оценка нормальности распределения данных выполнялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные описывались как медиана (25-й, 75-й перцентили).

При сравнении групп нормально распределённых данных применялся двухвыборочный t-критерий для независимых выборок. Для сравнения более двух независимых выборок использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а для выявления статистической значимости проводился пост-хок тест Тьюки. Для данных с ненормальным распределением использовался U-критерий Манна-Уитни, а для сравнения более двух независимых выборок – тест Крускала-Уоллиса. При выявлении статистической значимости выполнялся Dunn's пост-хок тест. Для категориальных данных применялся критерий Хи-квадрат, а для определения статистической значимости использовался попарный тест Фишера.

Корреляционный анализ с построением корреляционных матриц проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена (таблица 1) [29]. Для множественных сравнений использовалась поправка Хольма-Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  для всех проведённых тестов.

Для выявления значимых предикторов, совершающих непосредственное воздействие, выполняли построение математических моделей множественной

регрессии в среде для разработки программного обеспечения RStudio с открытым исходным кодом для языка программирования R (версия 4.2.2).

Для поиска показателей, построении высокочувствительных и специфичных моделей и их оценке качества для предсказания снижения ДСЛ применялся ROC-анализ. Для каждой модели производилось построение ROC кривой. В качестве численного показателя точности модели использовалась площадь под ROC кривой (ROC AUC).

Таблица 1 - Градации силы корреляционной зависимости по значению коэффициента корреляции

Зависимость	Значение коэффициента корреляции	
	Прямая (+)	Обратная (-)
Отсутствие	0,0	0,0
Слабая	От 0 до 0,3	От 0 до -0,3
Умеренная	От 0,3 до 0,5	От -0,3 до -0,5
Сильная	От 0,5 до 0,7	От -0,5 до -0,7
Очень сильная	От 0,7 до 0,9	От -0,7 до -0,9
Идеальная	1	-1

## 2.7. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование были включены результаты обследования и лечения 608 человек, обратившихся в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с 2013 по 2022 годы с целью определения формы туберкулезного процесса и выбора тактики лечения. Среди обследованных пациентов было 244 (40,1%) мужчин и 364 (59,9%) женщин, преимущественно молодого возраста (согласно классификации ВОЗ) и с нормальной массой тела. Медиана (25-й; 75-й перцентиль) возраста и ИМТ составили 30 (25,0; 38,0) лет и 20,9 (19,0; 23,1) соответственно.

Согласно информации, которая уточнялась при опросе пациентов и сборе анамнеза заболевания для истории болезни, наблюдалось равномерное распределение путей выявления специфического процесса в легких: у 290 (50,1%) пациентов заболевание было заподозрено при проведении плановой флюорографии (ФЛГ), у 289 (49,9%) диагноз туберкулеза легких был поставлен при активном обращении за медицинской помощью в связи с появлением жалоб (рисунок 2).



Рисунок 2 - Пути выявления туберкулёза легких (%)

Данные о жалобах были собраны у 488 пациентов. Наиболее частой жалобой являлся кашель, он присутствовал у 258 (53%) пациентов: у 165 (33,9%) он был сухой, у 65 (13,4%) – со слизисто-гноющей мокротой и у 28 (5,8%) – с гнойной мокротой. Вторым по частоте симптомом была слабость: 210 случаев (42,9%), из которых незначительная — 149 случаев (30,5%) и выраженная — 61 случай (12,5%). Жалобы на повышение температуры тела предъявляли 195 (40%) пациентов: 105 (21,5%) – на субфебрильную температуру (36,9°C – 37,9°C) и 90 (18,4%) – на фебрильную (от 38°C и выше). Потливость наблюдалась у 167 (34,2%) больных: у 119 (24,4%) – незначительная и у 48 (9,8%) – постоянная. 162 (33,2%) пациентов отмечали потерю массы тела: 80 (16,4%) – до 5 кг, 55 (11,3%) – 6–10 кг и 27 (5,5%) – более 10 кг. Одышка встречалась в 128 (26,2%) случаях: у 90 (18,4%)

она была только при физической нагрузке и у 38 (7,8%) также наблюдалась и в покое. Жалобы на боль в грудной клетке предъявляли 125 (25,6%) пациентов. Кровохарканье наблюдалось у 69 (14,1%) пациентов: с прожилками крови у 57 (11,7%) и проявлениями кровотечения у 12 (2,5%) человек.

При поступлении более чем у трети пациентов (38,7%) туберкулез легких был впервые выявленным заболеванием, в то время как остальные пациенты (61,3%) имели стаж заболевания и ранее получали противотуберкулезную терапию. Самая многочисленная группа пациентов имела анамнез заболевания менее 1 года – 251 (42,5%) человек; у 225 (38,1%) пациентов длительность ТЛ составляла от 1 года до 5 лет; 72 пациента (12,2%) наблюдались и лечились от 5 до 10 лет, и 42 пациента (7,2%) наблюдались в противотуберкулезных диспансерах более чем 10 лет (рисунок 3).

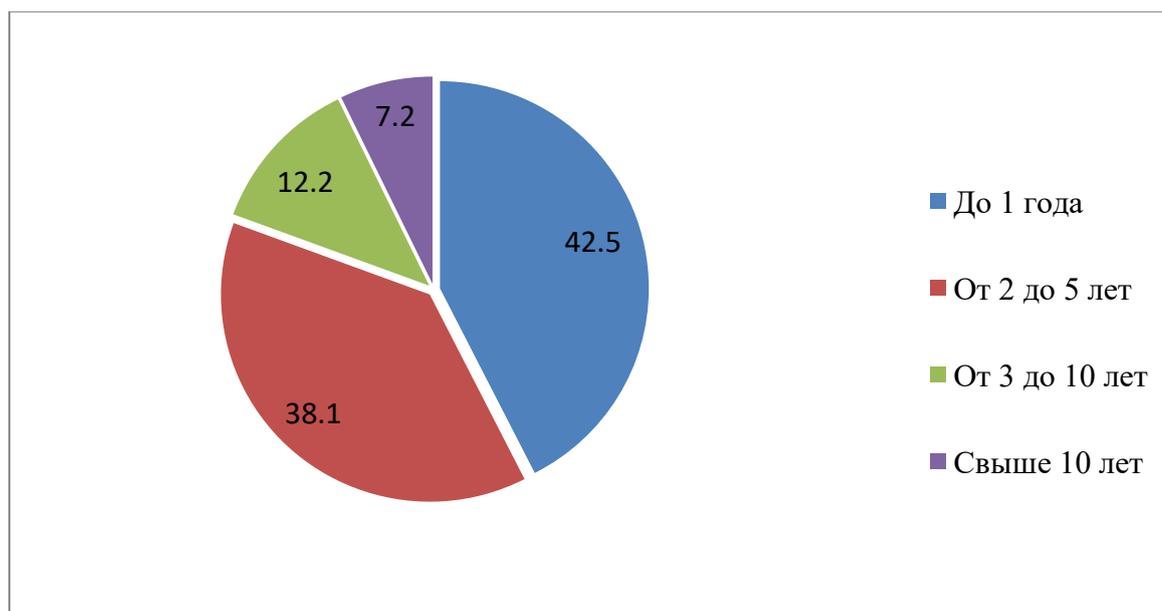


Рисунок 3 - Продолжительность туберкулеза легких у пациентов, включенных в исследование (%)

В соответствии с клинической классификацией туберкулеза (Клинические рекомендации по фтизиатрии 2022) в исследовании наблюдались следующие формы специфического поражения (рисунок 4). Преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез легких, который был у 240 (39,5%) пациентов. На втором месте по частоте встречаемости находился диагноз туберкулемы – 129 (21,2%),

затем инфильтративный туберкулез – 121 (19,9%), кавернозный туберкулез – 84 (13,8%) и диссеминированный туберкулез легких – 34 (5,6%).

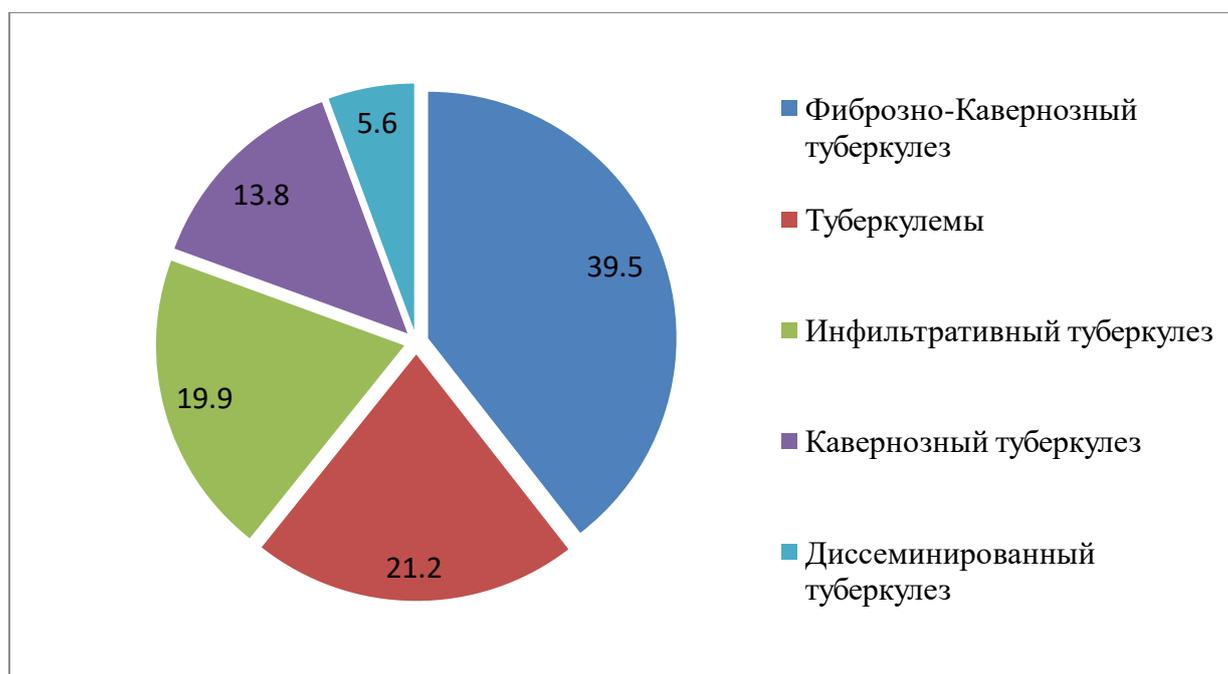


Рисунок 4 - Структура клинических форм туберкулеза легких (%)

Всем пациентам, проходившим обследование и лечение, проводилось исследование мокроты для верификации МБТ. Бактериовыделение было выявлено у 331 (57,6%) больных бактериоскопическим, культуральным или молекулярно-генетическими методами. Хотя у 244 (42,4%) пациентов бактериовыделение отсутствовало, для 199 из них были проанализированы доступные данные о лекарственной устойчивости на догоспитальном этапе. Лекарственная чувствительность сохранялась у 136 (68,3%) случаев, в 49 (24,6%) случаях была МЛУ, а в 14 (7,1%) случаях – ШЛУ МБТ.

При положительном результате на наличие специфического возбудителя или обнаружение ДНК МБТ определяли спектр лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. У 77 (23,3%) пациентов была сохранена чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам, множественная лекарственная устойчивость определялась у 153 (46,2%), широкая лекарственная устойчивость – у 101 (30,5%) пациентов. Общее распределение лекарственной чувствительности представлено на рисунке 5.

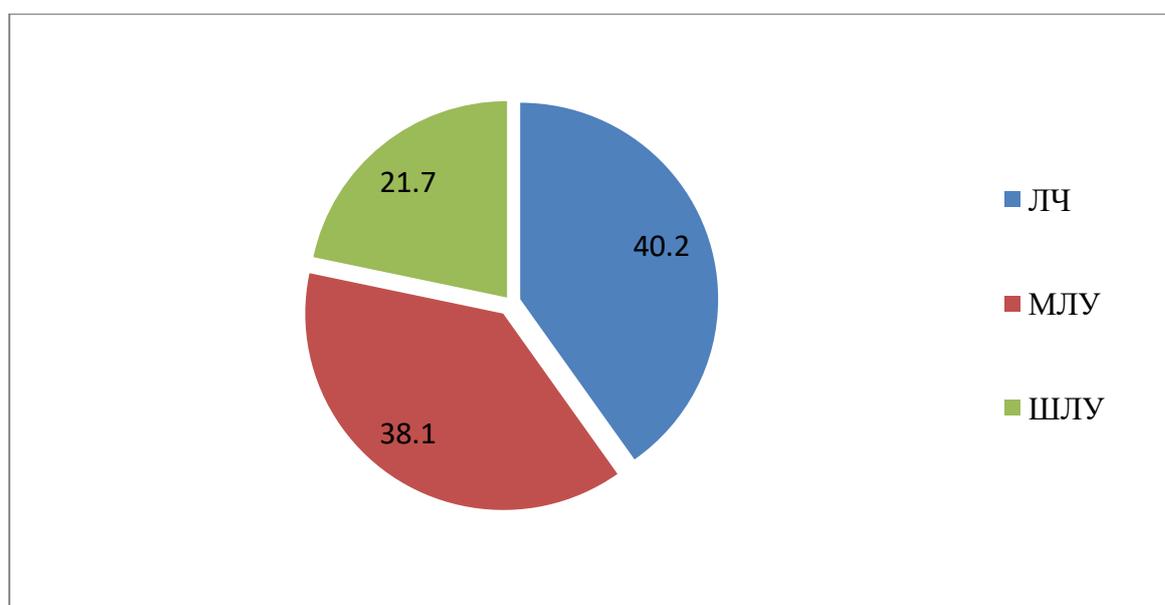


Рисунок 5 - Распределение лекарственной чувствительности у пациентов, включенных в исследование (%)

Были доступны данные мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки 495 пациентов. По рентгенологической картине у 76 (15,4%) пациентов патологические изменения затрагивали 1-2 сегмента, у 145 (29,3%) – одну долю легкого, у 143 (28,9%) – все легкое, у 131 (26,5%) - оба легких.

Распространенность патологических изменений в зависимости от формы специфического поражения представлена на рисунке 6. При инфильтративном туберкулезе, туберкулемах и кавернозном туберкулезе более чем в половине процентов случаев объем специфического поражения был в рамках одной доли легкого (60,3%, 77,6% и 63,1% соответственно). При фиброзно-кавернозном ТЛ в 71,7% случаев преобладали обширные поражения, часто затрагивающие все легкое или оба легких. При диссеминированном туберкулезе чаще встречалось двустороннее поражение легких – 76,5%.

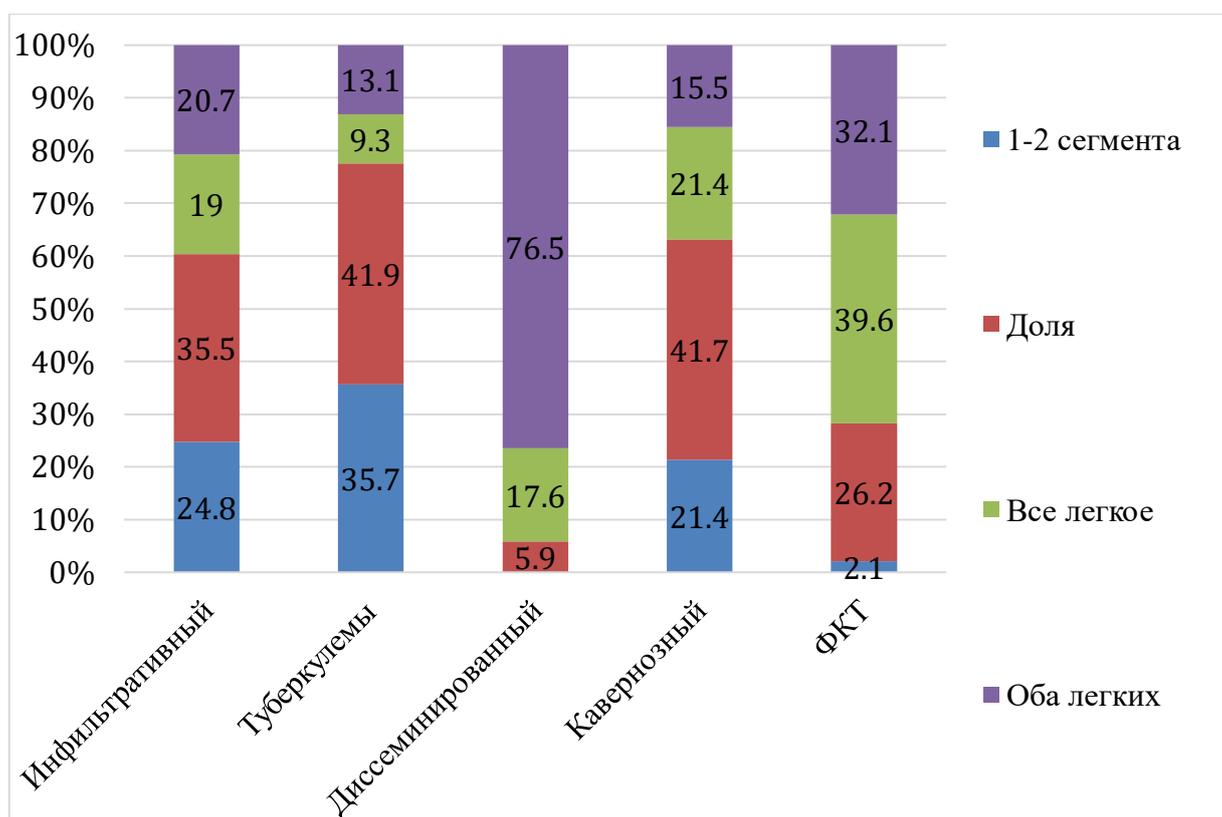


Рисунок 6 - Характеристика распространенности туберкулезного поражения по данным МСКТ ОГК

Автоматизированный анализ объема деструкции и суммарного объема фокусов специфического поражения от общего объема легочной ткани был доступен для 241 пациентов. Большая часть пациентов – 155 (64,3%) имела более 3 фокусов, 60 (24,9%) имели от 2 до 3 фокусов и 26 (10,8%) пациентов имели только 1 фокус. Чаще всего встречались фокусы размером до 3 см – в 166 (68,9%) случаев, реже встречались фокусы от 4 до 6 см – 50 (21%), фокусы от 7 см и более были выявлены только у 25 (10,4%). Медиана (25-й; 75-й перцентили) объема самого большого фокуса составляли 11500 (6510; 30780) мм<sup>3</sup>, а медиана общего объема фокусов составила 25500 (11100; 80100) мм<sup>3</sup>. Среди пациентов с деструкцией медиана объема зоны деструкции составляла 9050 (2175, 29227,5) мм<sup>3</sup>. Чаще всего у пациентов наблюдалась двухсторонняя диссеминация очагов отсева – в 125 (51,9%) случаев, реже зона распространения очагов отсева ограничивалась одним лёгким – 41 (17%), одной долей или сегментом – 31 (12,9%) в обоих случаях. Отсутствовали очаги отсева только у 13 (5,4%) пациентов.

Был осуществлен анализ легочного кровотока с использованием перфузионной сцинтиграфии легких у 316 пациентов. Медианные значения кровотока составили 48,5% слева (34,4; 57,8) и 51,5% справа (41,8; 65,6). Суммарное распределение капиллярного кровотока в зависимости от стороны поражения представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели капиллярного кровотока в легких в зависимости от стороны поражения

Сторона поражения	Число больных, n (%)	Кровоток справа, % (25-й, 75-й перцентили)	Кровоток слева, % (25-й, 75-й перцентили).
Левое легкое	106 (33,6%)	66,9 (53,9; 83,0)	35,2 (17,0; 46,1)
Правое легкое	147 (46,5%)	42,4 (34,2; 51,4)	57,3 (48,6; 65,8)
Оба легких	63 (19,9%)	54,6 (36,9; 77,0)	45,4 (23,0; 63,1)

При всех формах туберкулеза, в разной степени, наблюдалось снижение капиллярного кровотока, как на стороне поражения, так и в контралатеральном легком. Наиболее тяжелые степени изменения встречались у пациентов с ФКТ и диссеминированном ТЛ (таблица 3). Выраженная степень от 30-60% и резко выраженная от 60-100% степень потери капиллярного кровотока на стороне поражения была отмечена в 87,8% случаев при ФКТ и в 66,7% при диссеминированном туберкулезе.

Таблица 3 - Степень снижения кровотока в легких по данным перфузионной сцинтиграфии при разных формах туберкулеза, n(%)

Формы ТЛ	Пораженное легкое, n(%)		Контрлатеральное легкое, n(%)	
	1-2	3-4	1-2	3-4
ИТЛ n=28	15 (53,6)	13 (46,4)	25 (89,3)	3 (10,7)
Туберкулемы n=62	34 (54,8)	28 (45,2)	55 (88,7)	7 (11,3)
ДТЛ n=6	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0)	6 (100)
КТ n=48	16 (33,3)	32 (66,7)	41 (85,4)	7 (14,6)
ФКТ n=172	21 (12,2)	151 (87,8)	114 (66,3)	58 (33,7)

Примечание: 1 – без изменений, 2 – незначительная степень потери капиллярного легочного кровотока, не более 30%, 3 – выраженная (30-60%), 4 – резко выраженная (60-100%); 1-2 – от без изменений до незначительного снижения, 3-4 – от выраженного снижения до резко выраженного снижения.

Индекс курения более 10 пачка/лет являлся критерием исключения из исследования, поэтому большая часть обследованных пациентов (285 – 46,9%) являлись не курильщиками, 92 (15,1%) курили в прошлом и 231 (38%) пациентов курили на момент исследования, но не имели стаж курения более 10 пачка/лет. Медиана индекса курения составила 0,7 (0,0; 5,0) пачка/лет.

Среди не курящих больных преобладали женщины – 218 (76,5%) против 67 (23,5%) мужчин, среди курящих на момент исследования наблюдалось небольшое преобладание мужчин (132 – 57,1%) перед женщинами (99 – 42,9%), в то время как среди курящих в прошлом в момент исследования разницы не было (45 – 48,9% мужчин и 47 (51,1% женщин). У женщин индекс пачка/лет был значимо ниже. Данные различия были статистически значимы ( $p < 0,001$ ) (таблица 4).

Таблица 4 - Анамнез курения у пациентов, включенных в исследование

Мужчины, n= 244 (40,1%)	
Не курят, n(%)	67 (23,5%)
Курят на момент исследования, n(%)	132 (57,1%)
Курили в прошлом, n(%)	45 (48,9%)
Индекс пачка/лет (Медиана (25-й; 75-й перцентили)	4,0 (0,0; 7,0)
Женщины, n=364 (59,9%)	
Не курят, n(%)	218 (76,5%)
Курят на момент исследования, n(%)	99 (42,9%)
Курили в прошлом, n(%)	47 (51,1%)
Индекс пачка/лет (Медиана (25-й; 75-й перцентили)	0,0 (0,0; 2,8)

Картина выраженности клинической симптоматики была оценена по шкале И.А. Волчегорского у 489 (80,3%) пациентов. У трети обследованных пациентов (27,6%) жалобы отсутствовали. Почти у половины пациентов (42,3%) были минимальные жалобы (от 1 до 5 баллов). У 24,5% больных жалобы оценивались в 6-10 баллов. Максимальное количество баллов (от 11 до 16) было зафиксировано только у 5,3% пациентов, среди которых преобладали жалобы на кашель с гнойной мокротой, фебрильную температуру, значительное снижение массы тела и одышку в покое (рисунок 7).

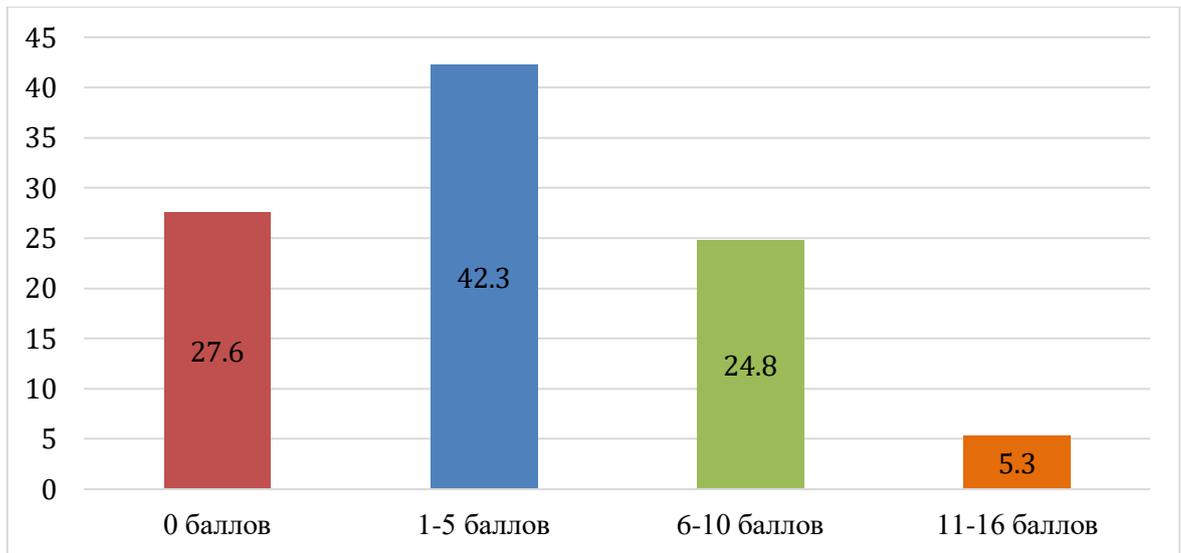


Рисунок 7 - Сумма клинических симптомов

Среди пациентов с наличием жалоб медиана баллов составила 4,0 (2,0; 7,0). Самыми распространенными симптомами оказались кашель и одышка.

### **Глава 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИФФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ И ЛУЧЕВЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

#### **3.1. Сравнительная характеристика групп пациентов с нормальной и сниженной диффузионной способностью легких**

Для понимания особенностей, влияющих на снижение легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких, все пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы с нормальными ( $n = 146$ ) и сниженными показателями ДСЛ ( $n = 462$ ). За снижение ДСЛ принимали значения ДСЛ ниже нижней границы нормы (НГН) [152].

У большей части пациентов, входящих в исследование, в 75,9% случаев, было выявлено снижение ДСЛ и только в 24,1% данные легочного газообмена были в пределах нормальных значений. В исследуемых группах не было значимой разницы антропометрических показателей, в каждой группе преобладали пациенты молодого трудоспособного возраста, без статистически значимой разницы по росту и половому признаку. Однако отмечалась значимая разница по весу и ИМТ, в группе с нарушением легочного газообмена показатели ИМТ были ниже, чем в группе без снижения ДСЛ и 25-й перцентиль ИМТ приближался к нижней границе нормы (таблица 5).

Таблица 5 - Распределение больных с туберкулезом легких в зависимости от показателя легочного газообмена

Параметры	ДСЛ норма n = 146 (24,1%)	ДСЛ снижена n = 462 (75,9%)	р-значение
Пол	Мужской – 65 (44,5%) Женский – 81 (55,5%)	Мужской – 179 (38,7%) Женский – 283 (61,3%)	= 0,3
Возраст, лет	29,0 (25,0; 36,0)	31,0 (25,0; 38,8)	= 0,2
Рост, м	1,70 (1,64; 1,78)	1,69 (1,63; 1,78)	= 0,4
Вес, кг	63,0 (55,2; 73,0)	60,0 (54,0; 67,8)	< 0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,8 (19,7; 24,3)	20,7 (18,9; 22,6)	< 0,001
Индекс курения, пачка/лет	0,0 (0,0; 3,0)	1,2 (0,0; 6,0)	= 0,005
Статус курения	Не курят – 78 (53,4%) Курили в прошлом – 42 (28,8%) Курят – 26 (17,8%)	Не курят – 207 (44,8%) Курили в прошлом – 189 (40,9%) Курят – 66 (14,3%)	= 0,03 p <sub>Нет-Экс</sub> = 0,019 p <sub>Нет-Кур.</sub> = 0,974 p <sub>Экс-Кур.</sub> = 0,064
Диагноз	ДТ – 7 (20,6%) ИТ – 44 (36,4%) Кавернозный – 31 (36,9%) Туберкулема – 49 (37,9%) ФКТ – 15 (6,3%)	ДТ – 27 (%) ИТ – 77 (63,6%) Кавернозный – 53 (63,1%) Туберкулема – 80 (61,9%) ФКТ – 225 (93,7%)	<0,001 p <sub>ДТ-ФКТ</sub> = 0,03 p <sub>ИТ-ФКТ</sub> < 0,001 p <sub>КТ-ФКТ</sub> < 0,001 p <sub>ТМ-ФКТ</sub> < 0,001

Из исследования были исключены пациенты с индексом курения более 10 пачка/лет, чтобы устранить влияние табакокурения на развитие неравномерности вентиляции. Это объясняет отсутствие значимой статистической разницы в индексе курения между группами (таблица 5). У пациентов с нормальными показателями ДСЛ индекс пачка/лет составил 0,0 (0,0; 3,0), в то время как при значимом снижении легочного газообмена он был равен 1,2 (0,0; 6,0), p=0,005.

В зависимости от статуса курения во всех группах было отмечено преобладание снижения ДСЛ. В группе больных, активно курящих нарушения легочного газообмена встречались наиболее часто (81,8% случаев). Однако и среди некурящих больных, включая пациентов, которые курили в прошлом, также наблюдалось преобладание снижения диффузионной способности легких - 72,6% и 73,7% соответственно, что свидетельствует о развитии неравномерности вентиляции в результате туберкулезных изменений (рисунок 8).

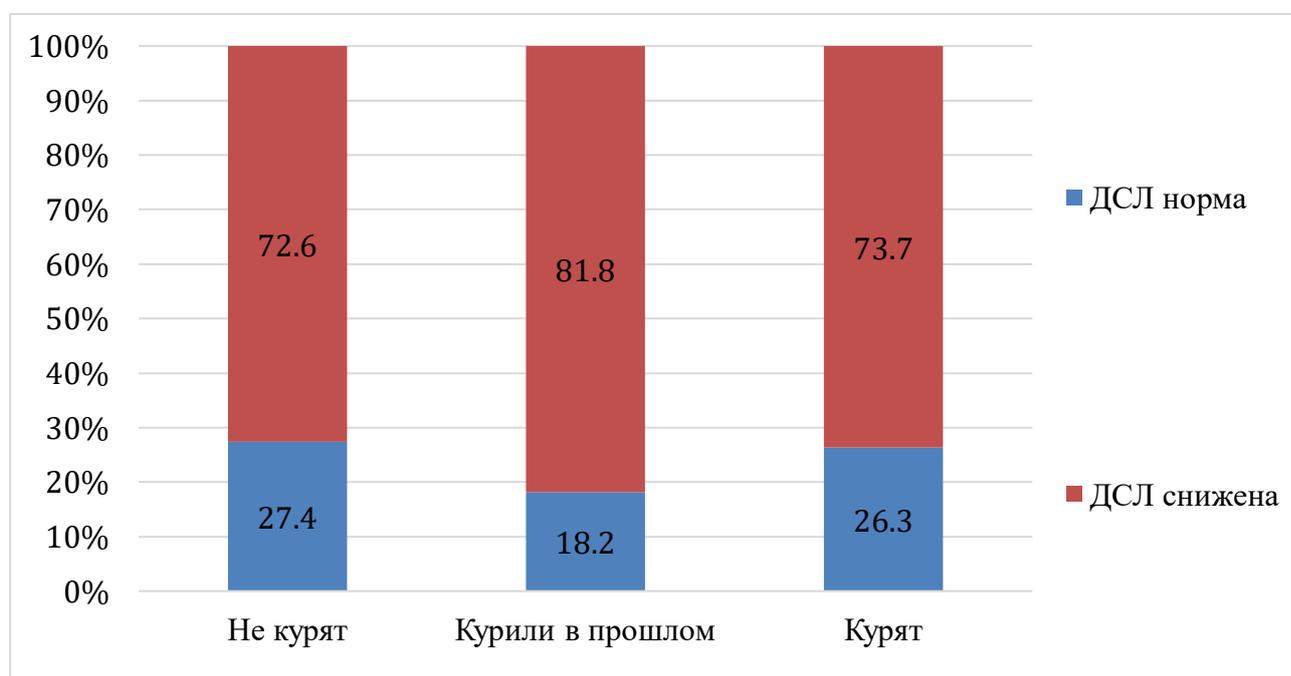


Рисунок 8 - Распределение встречаемости нормальной и сниженной ДСЛ в зависимости от анамнеза курения (%)

Примечание:  $p=0,03$ ,  $p_{\text{Не курит} - \text{в прошлом}} = 0,0191$ ,  $p_{\text{Не курит} - \text{Курит}} = 0,974$ ,  $p_{\text{в прошлом} - \text{Курит}} = 0,064$

Снижение ДСЛ наблюдалось при всех клинических формах ТЛ, однако чаще встречалось при ФКТ (93,7% случаев) и при диссеминированном туберкулезе (79,4%) (рисунок 9).

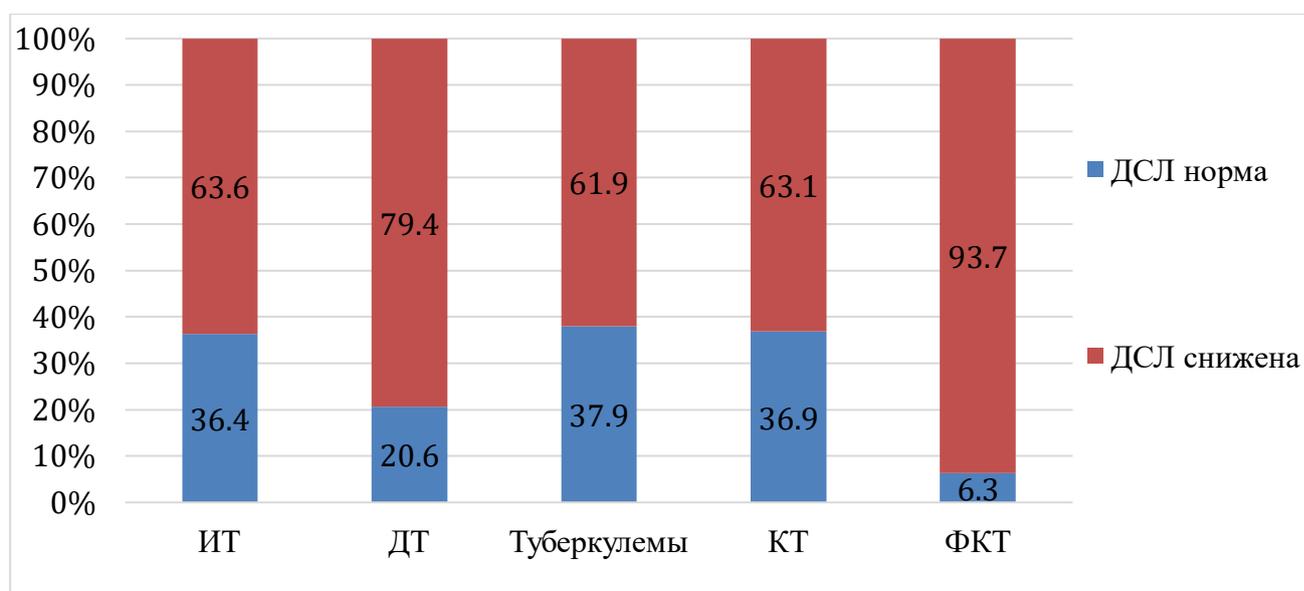


Рисунок 9 - Рисунок преобладания клинических форм туберкулеза в зависимости от состояния легочного газообмена (%)

Примечание:  $p < 0,001$ ,  $p_{ДТ-ФКТ} = 0,03$ ,  $p_{ИТ-ФКТ} < 0,001$ ,  $p_{КТ-ФКТ} < 0,001$ ,  $p_{ТМ-ФКТ} < 0,001$ .

При рассмотрении особенностей фтизиатрического анамнеза заболевания была представлена таблица характеристик специфического процесса в группах пациентов, в зависимости от состояния легочного газообмена (таблица 6). У более чем половины пациентов (55%) со снижением легочного газообмена специфический процесс был выявлен при активном обращении по жалобам. В то время, как только у трети пациентов (30,6%) с нормальными показателями ДСЛ имелись жалобы, а в большинстве случаев заболевания в этой группе заболевание было диагностировано во время планового проведения флюорографического обследования (69,4%). Это указывает на более выраженную клиническую симптоматику в группе со сниженными показателями ДСЛ.

Таблица 6 - Особенности туберкулезного анамнеза при различных состояниях легочного газообмена, n(%)

Характеристики специфического процесса	ДСЛ норма (n = 124)	ДСЛ снижена (n = 371)	p-значение
Выявление	Плановая ФЛГ – 86 (69,4%) Активные жалобы – 38 (30,6%)	Плановая ФЛГ – 167 (45,0%) Активные жалобы – 204 (55,0%)	<0,001
Бактериовыделение	Есть – 69 (55,6%) Нет – 55 (44,4%)	Есть – 125 (33,7%) Нет – 246 (66,3%)	<0,001
Длительность туберкулёза	<1 года -74 (59,7%) 1-5 лет - 41 (33,1%) 5-10 лет - 7 (5,6%) >10 лет -2 (1,6%)	<1 года - 136 (36,7) 1-5 лет - 150 (40,4%) 5-10 лет - 55 (14,8%) >10 лет - 30 (8,1%)	<0,001
Лекарственная устойчивость	Нет – 75 (60,5%) МЛУ – 39 (31,5%) ШЛУ – 10 (8,1%)	Нет – 131 (35,3%) МЛУ – 145 (39,1%) ШЛУ – 95 (25,6%)	<0,001

В группе пациентов с нарушением легочного газообмена преобладали длительные периоды заболевания ТЛ 5-10 и более 10 лет (рисунок 10), статистически значимо чаще встречались лекарственно устойчивые формы МБТ (рисунок 11) и преобладало количество пациентов с достигнутой конверсией бактериовыделения (66,3%) (таблица 6), что обусловлено длительным анамнезом лечения ТЛ.

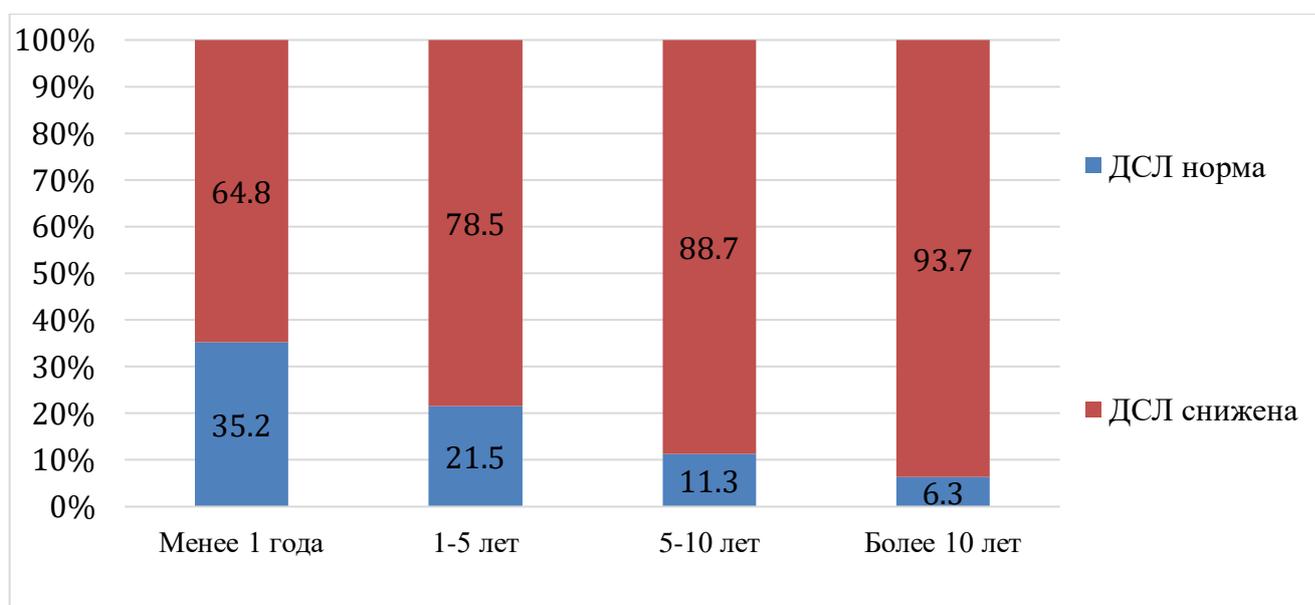


Рисунок 10 - Распределение состояние легочного газообмена в зависимости от длительности заболевания ТЛ (%)

Прим.  $p < 0,001$ ,  $p_{1-(1-5)} = 0,01$ ,  $p_{1-(5-10)} = 0,001$ ,  $p_{1-10} = 0,002$ .

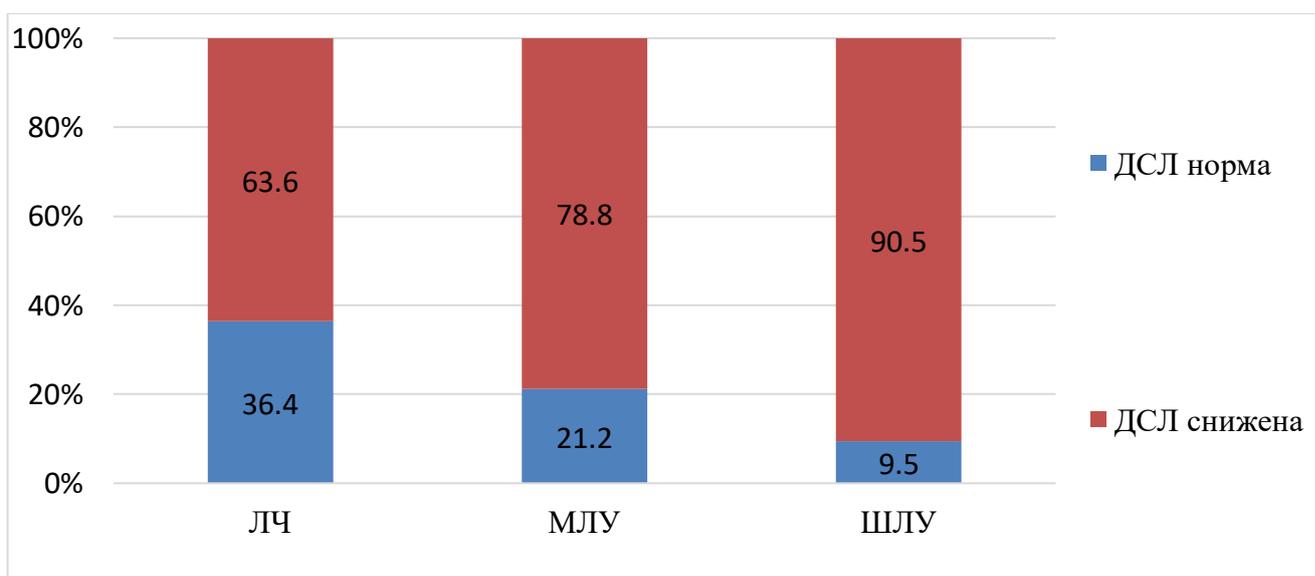


Рисунок 11 - Распределение ДСЛ в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ (%)

Примечание:  $p < 0,001$ ,  $p_{\text{Нет-МЛУ}} = 0,002$ ,  $p_{\text{Нет-ШЛУ}} < 0,001$ ,  $p_{\text{МЛУ-ШЛУ}} = 0,01$

При анализе клинической симптоматики в группах были выявлены статистически значимые различия по тяжести клинических проявлений (таблица 7). В группе пациентов со сниженным легочным газообменом кашель с гнойной

мокротой наблюдался чаще (7,1% против 1,6%), в то время как у пациентов без изменений легочного газообмена кашель отсутствовал в 67,8% случаев. В группе пациентов со снижением ДСЛ также отмечались высокие подъёмы температуры: фебрильная лихорадка встречалась у 22,2% пациентов против 7,4% в группы с нормальным состоянием легочного газообмена, где у большей части пациентов были нормальные показатели температуры тела (72,1%).

В группе пациентов со сниженной ДСЛ симптомы одышки и слабости встречались статистически значимо чаще. Одышка в покое была отмечена у 11,5% пациентов, в то время как в группе с нормальными показателями легочного газообмена этот показатель составил 4,9%. В группе с нормальными показателями 82,8% пациентов не сообщали о наличии одышки (таблица 7). Жалобы на выраженную и незначительную слабость преобладали при нарушении легочного газообмена (47,7% против 27,9%), в группе с нормальными показателями ДСЛ слабость отмечалась в 72,1% случаев.

Анализ показал значимые различия между группами по уровням скорости оседания эритроцитов, количеству лейкоцитов, лимфоцитов и общему индексу проявления симптомов по шкале клинических проявлений И.А. Волчегорского. Это характеризует группу со снижением ДСЛ как клинически более тяжелую, с большим количеством симптомов и маркеров воспалительного процесса по сравнению с пациентами, у которых ДСЛ оставалась в пределах нормальных значений (таблица 7).

По таким симптомам, как кровохарканье, потливость, потеря веса и боль в грудной клетке, не было выявлено статистически значимых отличий между группами. Однако у пациентов с сохраненными показателями состояния легочного газообмена наблюдался более низкий процент случаев с указанными симптомами (таблица 7).

Таблица 7 - Оценка клинических симптоматики при различном состоянии легочного газообмена, n(%)

Клинические симптомы	ДСЛ норма (n = 122)	ДСЛ снижена (n = 365)	p-значение
Кашель	Нет – 82 (67,2%) Сухой – 28 (23%) Слизисто-гнойная мокрота – 10 (8,2%) Гнойная мокрота – 2 (1,6%)	Нет – 147 (40,3%) Сухой – 137 (37,5%) Слизисто-гнойная мокрота – 55 (15,1%) Гнойная мокрота – 26 (7,1%)	< 0,001 $p_{\text{Нет-Сух.}} < 0,001$ $p_{\text{Нет-СГМ}} = 0,006$ $p_{\text{Нет-СМ}} = 0,006$
Кровохарканье	Нет – 115 (94,3%) Прожилки крови – 6 (4,9%) Кровотечение – 1 (0,8%)	Нет – 303 (83%) Прожилки крови – 51 (14%) Кровотечение – 11 (3%)	0,005 $p_{\text{Нет-Пр}} < 0,02$
Температура	Нормальная (до 36,9°C) – 88 (72,1%) Субфебрильная (до 37,9°C) – 25 (20,5%) Фебрильная (от 38°C) – 9 (7,4%)	Нормальная (до 36,9°C) – 205 (56,2%) Субфебрильная (до 37,9°C) – 79 (21,6%) Фебрильная (от 38°C) – 81 (22,2%)	< 0,001 $p_{\text{Н-Ф}} < 0,001$ $p_{\text{С-Ф}} = 0,02$
Потливость	Нет – 93 (76,2%) Незначительная – 23 (18,9%) Постоянная – 6 (4,9%)	Нет – 227 (62,2%) Незначительная – 96 (26,3%) Постоянная – 42 (11,5%)	0,01 $p_{\text{Нет-П}} = 0,04$
Потеря веса	Нет – 95 (77,2%) До 5 кг – 17 (13,8%) 6-10 кг – 8 (6,5%) 10 кг и более – 3 (2,4%)	Нет – 232 (63,4%) До 5 кг – 63 (17,2%) 6-10 кг – 47 (12,8%) 10 кг и более – 24 (6,6%)	0,02
Боль в грудной клетке	Нет – 101 (82,8%) Есть – 21 (17,2%)	Нет – 261 (71,5%) Есть – 104 (28,5%)	0,02
Одышка	Нет – 103 (84,4%) Только при физической нагрузке – 13 (10,7%) В покое – 6 (4,9%)	Нет – 242 (66,3%) Только при физической нагрузке – 81 (22,2%) В покое – 42 (11,5%)	< 0,001

Клинические симптомы	ДСЛ норма (n = 122)	ДСЛ снижена (n = 365)	p-значение
Слабость	Нет – 88 (72,1%) Незначительная – 24 (19,7%) Выраженная – 10 (8,2%)	Нет – 191 (52,3%) Незначительная – 123 (33,7%) Выраженная – 51 (14,0%)	< 0,001 $p_{\text{Нет-Незн}} = 0,002$ $p_{\text{Нет-Выраж}} = 0,04$
Суммарный показатель симптомов	1,0 (0,0; 4,0)	4,0 (1,0; 7,0)	< 0,001
СОЭ, мм/час	8,0 (4,0; 14,0)	13,0 (7,0; 25,0)	< 0,001
Лимфоциты, %	36,0 (27,0; 44,0)	32,0 (25,0; 40,0)	< 0,001
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,2 (5,0; 7,7)	6,8 (5,2; 8,3)	< 0,001

Для определения частоты случаев снижения легочного газообмена в зависимости от распространенности структурных изменений в легких, были проанализированы данные 495 пациентов, выполнивших исследование высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки. В исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия по распространенности специфического процесса. Так в группе пациентов с нарушением легочного газообмена более, чем у половины пациентов (56,3%), были выявлены объемы специфического процесса, охватывающие все легкое или оба легких. У пациентов с нормальными показателями легочного газообмена чаще всего, в 65,3% случаев, процесс ограничивался 1-2 сегментами или долей легкого (таблица 8). Поражения обоих легких также чаще определялись в группе пациентов со снижением показателей ДСЛ (таблица 8).

Таблица 8 - Частота изменения в легких по данным МСКТ, n(%)

Параметры МСКТ ОКГ	ДСЛ норма, n = 124(25,1%)	ДСЛ снижена n = 371(74,9%)	p-значение
Распространенность поражения	1-2 сегмента – 23 (18,5%) Доля – 58 (46,8%) Всё лёгкое – 20 (16,1%) Оба лёгких – 23 (18,5%)	1-2 сегмента – 48 (12,9%) Доля – 114 (30,7%) Всё лёгкое – 105 (28,3%) Оба лёгких – 104 (28,0%)	< 0,001 p <sub>Доля-Всё л</sub> = 0,005 p <sub>Доля-Оба л</sub> = 0,02
Сторона поражения	Левая – 48 (38,7%) Правая – 63 (50,8%) Обе – 13 (10,5%)	Левая – 110 (29,6%) Правая – 167 (45,0%) Обе – 94 (25,3%)	0,001 p <sub>л-Обе</sub> = 0,002 p <sub>п-Обе</sub> = 0,004

В зависимости от состояния легочного газообмена был проведен анализ данных об объеме структурных изменений в легких с использованием автоматизированных программ для расчета объемов очагов туберкулезного поражения. В группе пациентов с нарушениями легочного газообмена были выявлены статистически значимо большие суммарные объемы фокусов специфического поражения, объем максимального фокуса и зоны деструкции (таблица 9).

Таблица 9 - Расчетные показатели структурных изменений легочной ткани в группах пациентов с нормальными и сниженными показателями ДСЛ, n=241, Медиана (25-й, 75-й перцентили)

Параметры структурных изменений	ДСЛ норма, n = 69(28,6%)	ДСЛ снижена n = 172(71,4%)	p-значение
Объем максимального фокуса, мм <sup>3</sup>	6910 (3480; 13500)	12410 (6308; 38588)	< 0,001
Суммарный объем фокусов, мм <sup>3</sup>	10790 (5105; 21555)	26750 (10840; 88198)	< 0,001
Объем зоны деструкции, мм <sup>3</sup>	250 (0; 4650)	2965 (75; 24655)	< 0,001

Поскольку нарушение легочного газообмена зависит от объема поражения и чаще всего наблюдается при поражении обоих легких или целого легкого, была составлена таблица состояния легочного газообмена в зависимости от объема поражения. Поражение до 3 сегментов считалось ограниченным, а более 3 сегментов – распространённым. Выяснилось, что при увеличении объема поражения более 3 сегментов частота снижения ДСЛ увеличивается в 3,6 раза (рисунок 12).

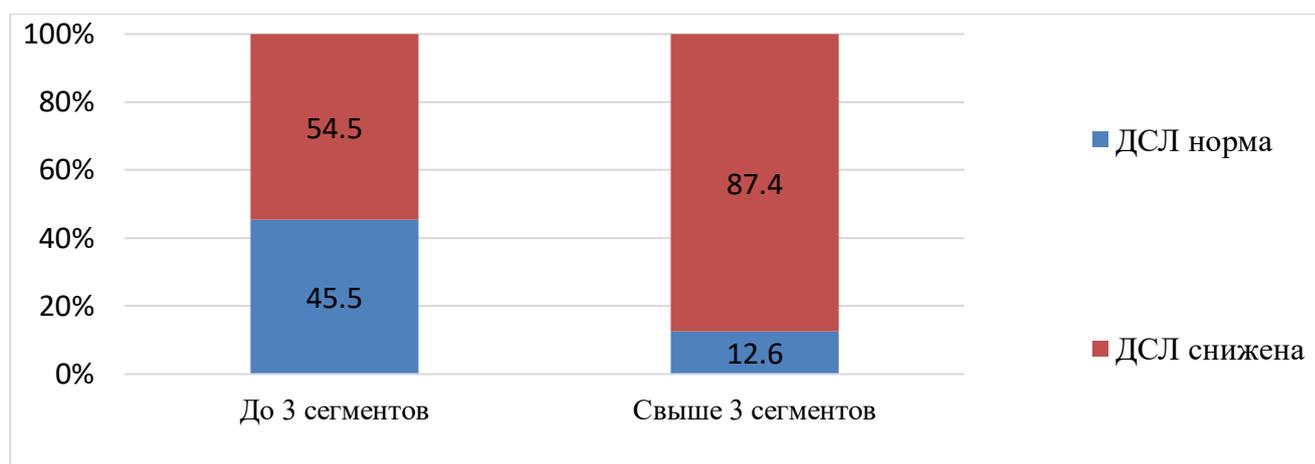


Рисунок 12 - Частота снижения ДСЛ при различном объеме специфического поражения. Примечание:  $p < 0,001$

При анализе состояния легочного газообмена в зависимости от объема поражения по данным МСКТ ОГК было установлено, что при объеме специфического поражения до 3 сегментов частота как снижения легочного газообмена, так и нормальных показателей ДСЛ практически одинакова (51,9% против 48,1%), при этом снижение легочного газообмена наблюдается в умеренной степени (таблица 10). В группе пациентов с объемом поражения более 3 сегментов у большинства пациентов отмечается нарушение легочного газообмена значительной степени (89,6% случаев), в то время как нормальные показатели ДСЛ в этой группе встречаются лишь в 10,4% случаев.

При оценке влияния распространенности специфического поражения на состояние легочного газообмена было установлено, что при увеличении объема поражения более 20000мм<sup>3</sup> в 1,5 раза возрастает частота выявления сниженной ДСЛ (рисунок 13).

Таблица 10 - Частота выявления нарушений ДСЛ у больных туберкулезом легких при разном объеме инфильтратов, n=241, Медиана (25-й, 75-й перцентили)

Параметры	До 3 сегментов (n=106)		Свыше 3 сегментов (n=135)		p- значение
	ДСЛ норма	ДСЛ снижена	ДСЛ норма	ДСЛ снижена	
Группы	1	2	3	4	
Встречаемость (n,%)	55 (51,9%)	51 (48,1%)	14 (10,4%)	121 (89,6%)	p<0,001
Количество поражённых сегментов, (n)	1,5 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	5,5 (4,2; 7,8)	8,0 (5,8; 12,0)	p<0,001 p1-2 = 0,047 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4 = 0,015
ДСЛ, (%д.в.)	88,2 (82,6; 94,0)	70,8 (65,3; 74,7)	87,8 (81,8; 95,1)	65,0 (54,9; 70,9)	p<0,001 p1-2<0,001 p1-3=0,697 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4 <0,001
Объем максимального фокуса, (мм <sup>3</sup> )	6905,0 (4292,5; 9050,0)	7900,0 (3800,0; 13100,0)	14650,0 (7072,5; 21125,0)	18750,0 (8475,0; 86950,0)	p<0,001 p1-2 = 0,389 p1-3=0,008 p1-4<0,001 p2-3=0,038 p2-4<0,001 p3-4 = 0,058
Суммарный объем фокусов, (мм <sup>3</sup> )	9000,0 (6255,0; 16200,0)	31.598,6 (10.150,6- 53.046,5)	31250,0 (17075,0; 66992,5)	68345,0 (24867,5; 159775,0)	p<0,001 p1-2 = 0,157 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3=0,004 p2-4<0,001 p3-4 = 0,026
Объем зоны деструкции, (мм <sup>3</sup> )	200,0 (0,0; 4250,0)	400,0 (0,0; 4600,0)	7050,0 (350,0; 15642,5)	12050,0 (2600,0; 58817,5)	p<0,001 p1-2 = 0,557 p1-3=0,008 p1-4<0,001 p2-3=0,032 p2-4<0,001 p3-4 = 0,545

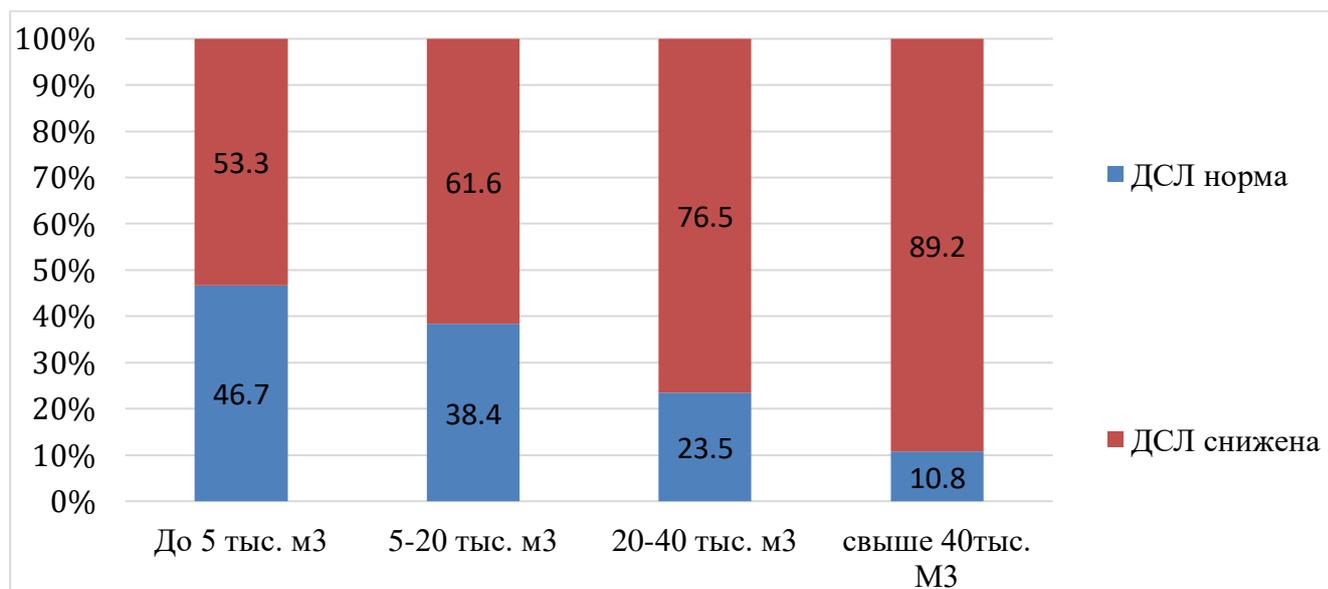


Рисунок 13 - Частота снижения ДСЛ при различном объеме специфического поражения, (n=241)

Примечание:  $p < 0,001$ ,  $p_{\text{до 5} - 5-20} = 0,044$ ,  $p_{\text{До 5} - 20-40} = 0,03$ ,  $p_{\text{До 5} - \text{свыше 40}} < 0,001$ ,  $p_{5-20 - 20-40} = 0,092$ ,  $p_{5-20 - 40 \text{ и выше}} < 0,001$ ,  $p_{20-40 - 40 \text{ и выше}} = 0,065$

Перфузионная сцинтиграфия была выполнена 316 пациентам. У пациентов со сниженным легочным газообменом статистически значимо чаще выявлялась выраженная и резко выраженная степень потери капиллярного кровотока — 77,9% против 45,7%. В группе с нормальными показателями ДСЛ чаще встречалось отсутствие нарушений по данным перфузионной сцинтиграфии и незначительная потеря капиллярного кровотока до 30% — 54,3% против 22,1% (таблица 11).

Установлено, что снижение легочного кровотока больше чем на 30% ассоциируется с 1,6 кратным увеличением частоты снижения ДСЛ (рисунок 14)

Таблица 11 - Таблица частоты случаев сниженной и нормальной ДСЛ в зависимости от выраженности легочной перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии, n(%)

Состояние легочной перфузии	Состояние легочного газообмена		р-значение
	ДСЛ норма 59(18,7%)	Снижение ДСЛ 257(81,3%)	
Потеря капиллярного кровотока	Без изменений - 7 (11,9%) Незначительное - 25 (42,4%) Выраженное - 14 (23,7%) Резко выраженное - 13 (22,0%)	Без изменений - 6 (2,3%) Незначительное - 51 (19,8%) Выраженное - 38 (14,9%) Резко выраженное - 162 (63,0%)	$p < 0,001$ $p_{\text{Без-Незн}} = 0,252$ $p_{\text{Без-Выраж}} = 0,134$ $p_{\text{Без-Резко}} < 0,001$ $p_{\text{Незн-Выраж}} = 0,601$ $p_{\text{Незн-Резко}} < 0,001$ $p_{\text{Выраж-Резко}} < 0,001$

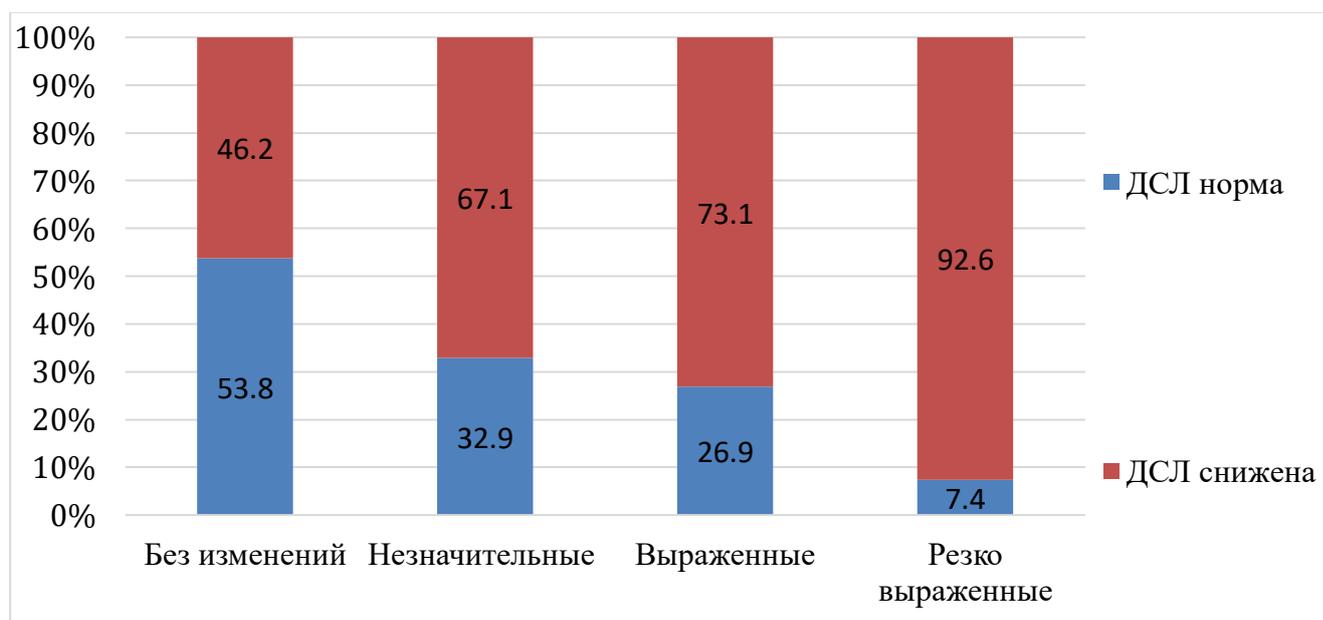


Рисунок 14 - Частота случаев сниженной и нормальной ДСЛ в зависимости от выраженности легочной перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии (%)

Примечание:  $p < 0,001$ ,  $p_{\text{Без-Незн.}} = 0,25$ ,  $p_{\text{Без-Выраж}} = 0,13$ ,  $p_{\text{Без-Резко}} < 0,001$ ,  $p_{\text{Незн-Выраж}} = 0,60$ ,  $p_{\text{Незн-Резко}} < 0,001$ ,  $p_{\text{Выраж-Резко}} < 0,001$ .

При резко выраженной степени потери легочного кровотока (более 60%) преобладала значительная степень снижения ДСЛ (в 76,5% случаев). В структуре клинических диагнозов при выраженной степени (30-60%) и резко выраженной

(более 60%) степени потери капиллярного кровотока преобладал ФКТ (67,0% и 88,9%, соответственно) (рисунок 15).

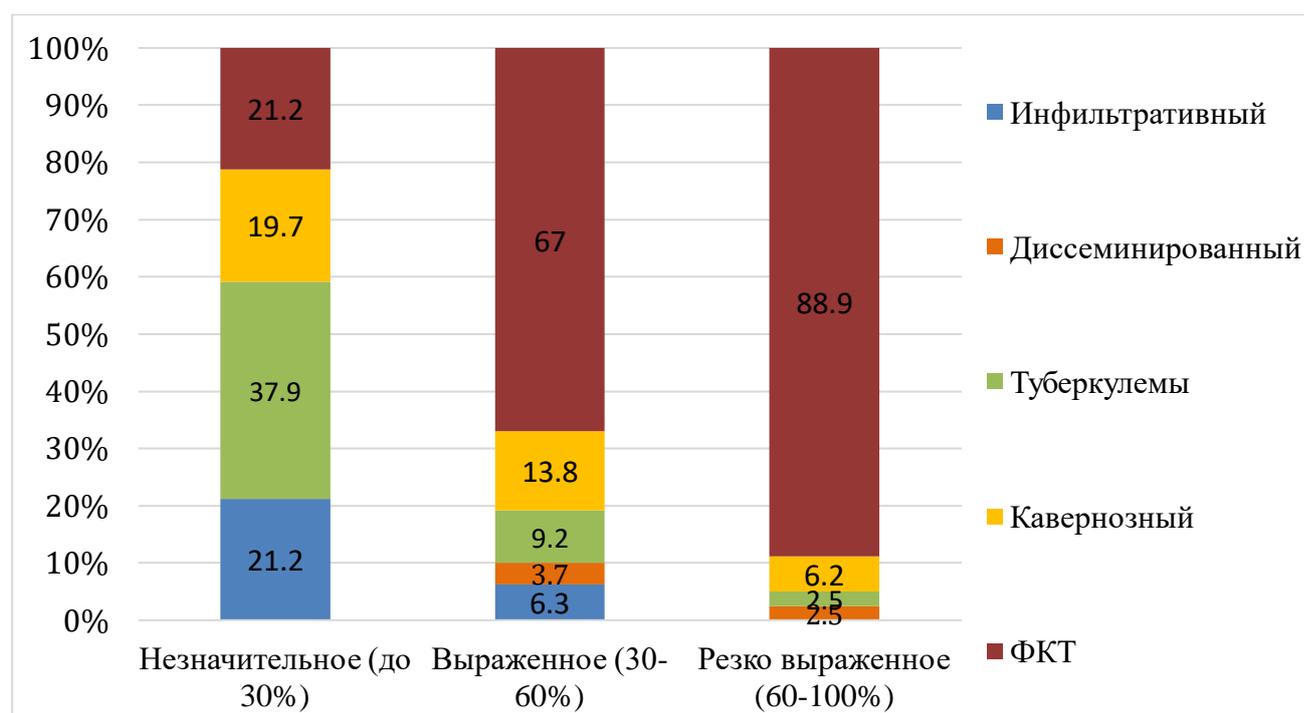


Рисунок 15 - Распределение клинических диагнозов в зависимости от выраженности легочной перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии (%)

Таким образом, при ТЛ было выявлено преобладание пациентов с нарушениями легочного газообмена (75,9%). При патологическом изменении показателей ДСЛ наблюдается статистически значимое преобладание длительного анамнеза течения специфического заболевания, выраженности клинической симптоматики, а также распространенности туберкулезного процесса в легких. Увеличение суммарного объема специфического поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК и степени потери легочного капиллярного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии приводило к увеличению частоты нарушений легочного газообмена.

### 3.2. Влияние клинико-лабораторных характеристик на нарушение легочного газообмена

Для поиска факторов специфического процесса, влияющих на ДСЛ, был выполнен поиск зависимостей снижения легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких.

При анализе группы пациентов с нарушениями легочного газообмена не было продемонстрировано статистически значимых взаимосвязей ДСЛ с антропометрическими данными и анамнезом курения в исследуемой группе (таблица 12).

Таблица 12 - Корреляции Спирмена ДСЛ с антропометрическими данными (n=462)

Параметры	ДСЛ, % д.в.	ДСЛ/АО, % д.в.	ДСЛс, % д.в.	ДСЛс/АО, % д.в.	АО, % д.в.	ΔОЕЛ,%
Пол	0,064	-0,124	0,085	-0,103	0,189	-0,059
Возраст	-0,124	-0,012	-0,110	0,011	-0,104	0,248
Рост	-0,015	0,088	-0,059	0,049	-0,94	0,008
Вес	0,089	0,135	0,051	0,092	-0,005	0,017
ИМТ	0,138	0,117	0,122	0,089	0,073	0,022
Индекс курения	-0,122	-0,218	-0,162	-0,251	0,058	-0,012

С целью предсказания скорректированного ДСЛ (% от должного) на основании данных о диагнозе и длительности течения туберкулеза была построена модель множественной регрессии.

Полученная модель показала, что длительность течения заболевания от 5 до 10 лет и более 10 лет связана со средним снижением ДСЛ на 7,6 процентных пункта

по сравнению с длительностью менее 1 года ( $p < 0,001$ ) и 6,7 ( $p = 0,004$ ) процентных пунктов, соответственно. Также было показано значимое влияние некоторых диагнозов на значение ДСЛ, наличие у пациентов ДТ и ФКТ было ассоциировано со средним снижением ДСЛ на 7 ( $p = 0,008$ ) и 8,5 ( $p < 0,001$ ) процентных пунктов по сравнению с пациентами с инфильтративным туберкулезом. Лекарственная устойчивость (МЛУ, ШЛУ) не показала значимого воздействия на состояние легочного газообмена по сравнению с лекарственно чувствительной формой МБТ (таблица 13, рисунок 16).

В целом, данная модель объясняет 24,1% вариальности скорректированного ДСЛ (скорректированный  $R^2 = 0,225$ ). Значение F-статистики модели равно 14,35 ( $p < 2,2e-16$ ), что свидетельствует о её статистической значимости.

Таблица 13 - Модель множественной регрессии зависимости ДСЛ от длительности течения туберкулеза, диагноза и лекарственной устойчивости

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	t-значение	p-значение
Свободный член	72,44	1,35	53,68	-
Длительность: 1–5 лет	-1,86	1,43	-1,27	0,146
Длительность: 5–10 лет	-7,64	2,03	-3,76	<0,001
Длительность: >10 лет	-6,68	2,33	-2,87	<0,001
Диссеминированный туберкулез	-6,99	2,34	-2,65	0,008
Кавернозный туберкулез	0,12	2,17	0,06	0,021
Туберкулёма	-2,90	1,98	-1,46	0,009
ФКТ	-8,5	1,79	-4,75	< 0,001
МЛУ МБТ	2,143	3,271	0,655	0,51
ШЛУ МБТ	5,648	3,306	1,708	0,09

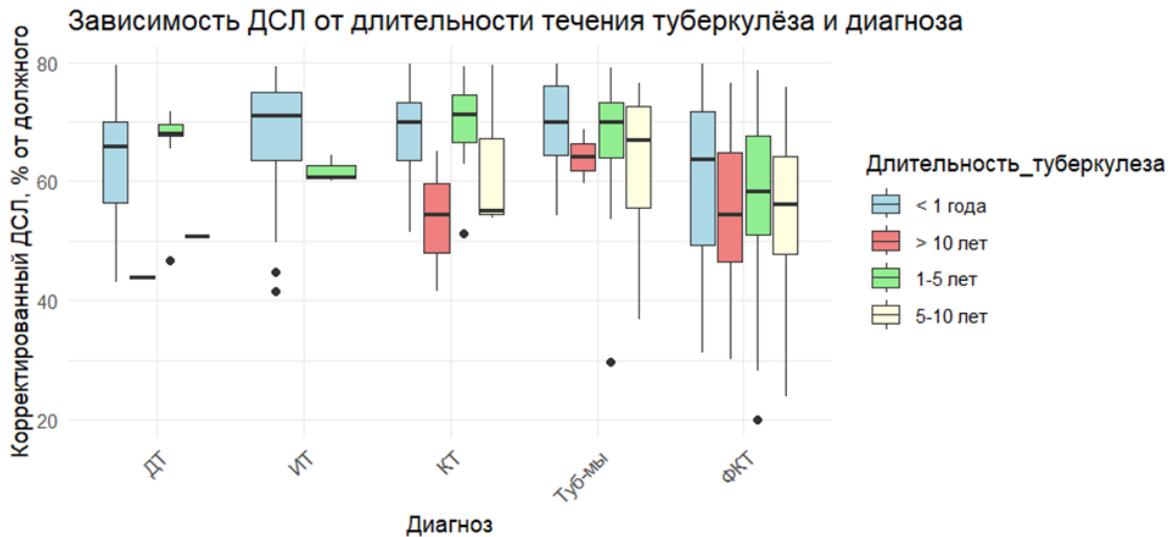


Рисунок 16 - Зависимость ДСЛ от длительности течения туберкулёза и диагноза

Значительное снижение ДСЛ (<60% должной) встречалось более чем в половине случаев у пациентов с ФКТ (56,9%) и в 29,6% случаев при диссеминированном ТЛ. Резкие нарушения легочного газообмена (<40% должной) встречались только при ФКТ (7,6%) (рисунок 17).

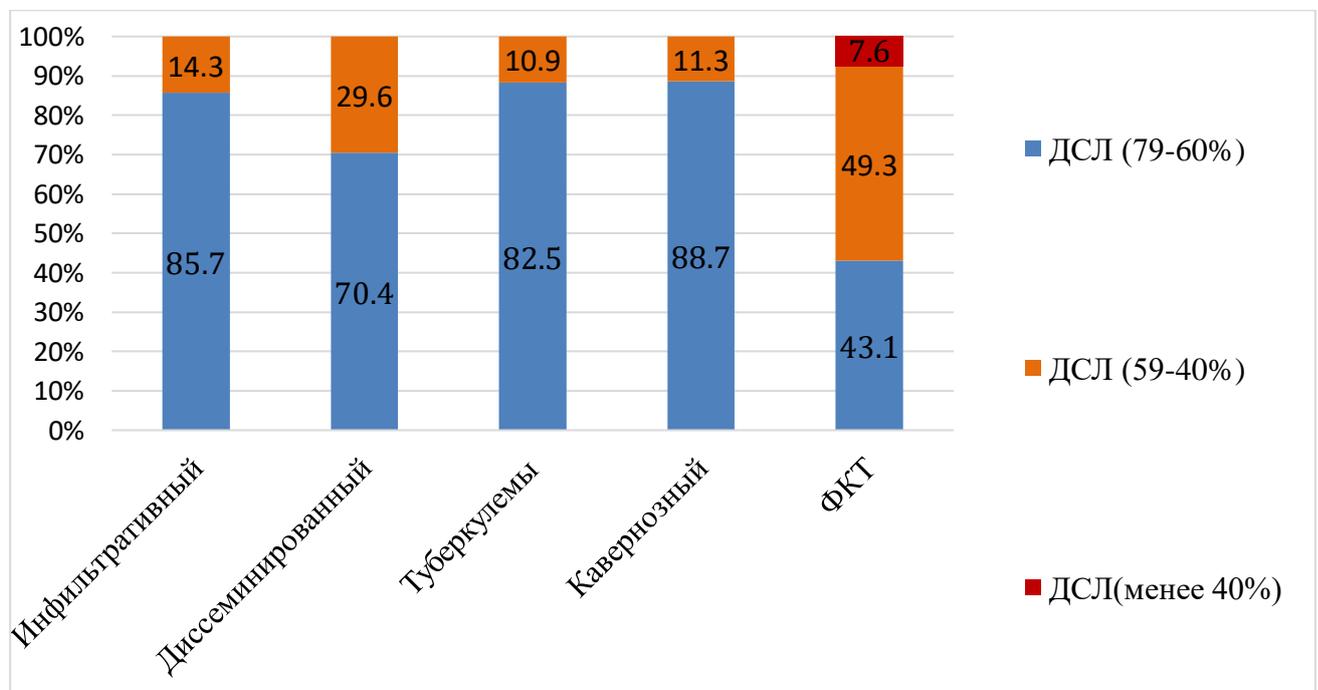


Рисунок 17 - Степень снижения ДСЛ при различных формах туберкулёза легких. Применение:  $p < 0,001$ , рИТ-ДТ < 0,001, рИТ-ТЛ < 0,001, рИТ-КТ < 0,001, рИТ-ФКТ < 0,001, рДТ-ТЛ = 0,47, рДТ-КТ < 0,001, рДТ-ФКТ = 0,28, рТЛ-КТ < 0,001, рТЛ-ФКТ = 0,08, рКТ-ФКТ = 0,02

При анализе клинической симптоматики при различной степени нарушения легочного газообмена были выявлены статистически значимые различия в выраженности клинической картины (табл. 11). При увеличении степени снижения ДСЛ (менее 60%) наблюдалось увеличение ранее выделенной для этой группы клинической симптоматики. Степень ДСЛ менее 60% характеризовалась увеличением кашля с гнойной мокротой (10,1% против 4,4%), высокими подъемами температуры с фебрильной лихорадкой у 30,3% пациентов против 17,8% случаев из группы с умеренным снижением ДСЛ (79-60%). При значительном снижении ДСЛ одышка в покое была описана в 13,9% случаев против 5,8% пациентов.

Также анализ показал значительные различия между группами по уровню маркеров воспалительного процесса: отмечалось увеличение скорости оседания эритроцитов, снижение уровня лимфоцитов, увеличение концентрации лейкоцитов и повышение суммарного показателя индекса проявления клинических симптомов по шкале ординальной квантификации клинических проявлений И.А. Волчегорского (табл. 17).

По таким симптомам, как кровохарканье, потливость, потеря веса, слабость боль в грудной клетке не было выявлено статистически значимых отличий по группам (таблица 14).

Таблица 14 - Оценка клинических симптоматики при разной степени нарушения легочного газообмена, n (%)

Клинические симптомы	Умеренное снижение ДСЛ (79-60%)	Выраженное и резкое снижение ДСЛ (59% и ниже)	p-значение
Кашель	Нет – 112 (47,5%) Сухой – 83 (36,2%) Слизисто-гнойная мокрота – 28 (11,9%) Гнойная мокрота – 13 (4,4%)	Нет – 35 (27,1%) Сухой – 54 (41,9%) Слизисто-гнойная мокрота – 27 (20,9%) Гнойная мокрота – 13 (10,1%)	< 0,001
Кровохарканье	Нет – 200 (84,7%) Прожилки крови – 28 (11,9%) Кровотечение – 8 (3,4%)	Нет – 103 (79,8%) Прожилки крови – 23 (17,8%) Кровотечение – 3 (2,4%)	= 0,004
Температура	Нормальная (до 36,9°C) – 146 (61,9%) Субфебрильная (до 37,9°C) – 48 (20,3%) Фебрильная (от 38°C) – 42 (17,8%)	Нормальная (до 36,9°C) – 59 (45,7%) Субфебрильная (до 37,9°C) – 31 (24,0%) Фебрильная (от 38°C) – 39 (30,3%)	< 0,001
Потливость	Нет – 158 (66,9%) Незначительная – 53 (22,5%) Постоянная – 25 (10,6%)	Нет – 69 (53,5%) Незначительная – 43 (33,3%) Постоянная – 17 (13,2%)	= 0,002
Потеря веса	Нет – 163 (69,1%) До 5 кг – 38 (16,1%) 6-10 кг – 23 (9,7%) 10 кг и более – 12 (5,1%)	Нет – 69 (53,5%) До 5 кг – 24 (18,6%) 6-10 кг – 24 (18,6%) 10 кг и более – 12 (9,3%)	= 0,001
Боль в грудной клетке	Нет – 174 (73,7%) Есть – 62 (26,3%)	Нет – 87 (67,4%) Есть – 42 (32,6%)	= 0,02
Одышка	Нет – 180 (76,3%) Только при физической нагрузке – 42 (17,9%) В покое – 14 (5,8%)	Нет – 77 (59,7%) Только при физической нагрузке – 34 (26,4%) В покое – 18 (13,9%)	< 0,001

Клинические симптомы	Умеренное снижение ДСЛ (79-60%)	Выраженное и резкое снижение ДСЛ (59% и ниже)	р-значение
Слабость	Нет – 134 (56,8%) Незначительная – 73 (30,9%) Выраженная – 29 (12,3%)	Нет – 57 (44,2%) Незначительная – 49 (37,9%) Выраженная – 23 (17,9%)	= 0,02
Суммарный показатель симптомов	3,0 (0,0; 6,0)	5,5 (2,0; 8,0)	< 0,001
СОЭ, мм/час	11,0 (6,0; 20,0)	20,0 (10,0; 28,0)	< 0,001
Лимфоциты, %	33,0 (25,0; 41,0)	29,0 (23,0; 36,0)	< 0,001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,5 (6,0; 7,9)	7,6 (6,3; 9,5)	< 0,001

Выполнен корреляционный анализ между состоянием легочного газообмена и клиническими проявлениями ТЛ после проведенного анкетирования. Обнаружена средняя зависимость суммарных баллов клинической симптоматики от показателя ДСЛ и альвеолярного объема (рисунок 18).

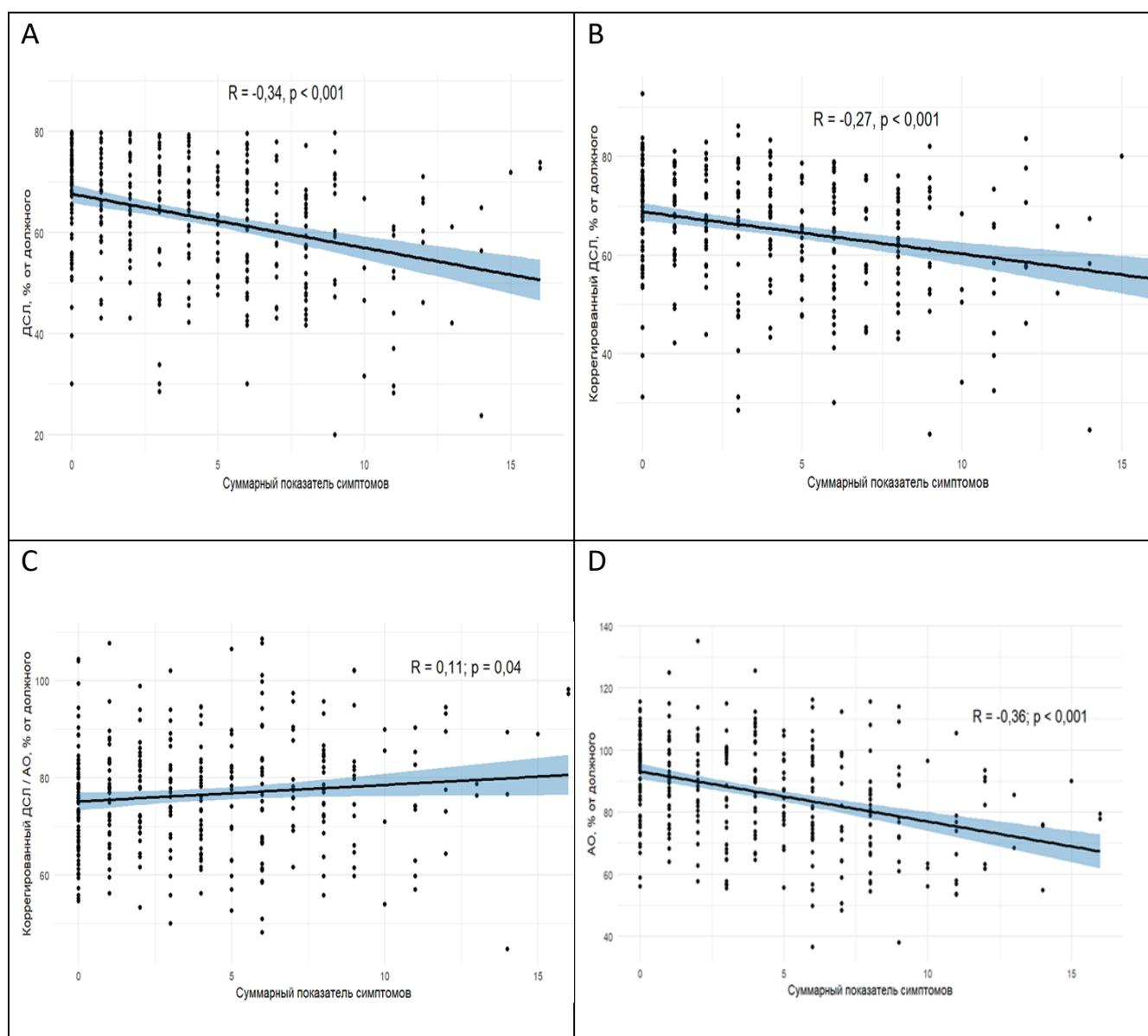


Рисунок 18 - Корреляционный анализ Спирмена между суммарным показателем симптомов и показателями легочного газообмена ( $p < 0,05$ ): А) ДСЛ (% ,д.в.); (В) ДСЛ<sub>н</sub> (% ,д.в.); (С) ДСЛ<sub>н</sub>/АО (% ,д.в.); (D) АО (% ,д.в.).

Таким образом, выявлена достоверная зависимость снижения параметров легочного газообмена от формы туберкулеза легких и продолжительности специфического процесса. Диссеминированный и фиброзно-кавернозный формы туберкулеза, а также увеличение длительности заболевания от 5 до 10 лет и выше 10 лет оказывают значимое влияние на снижение легочного газообмена.

Патологическое изменение показателей легочного газообмена, а также его степень снижения взаимосвязано с выраженностью симптомов и суммарным показателем клинических проявлений специфического процесса.

### 3.3. Корреляционные зависимости параметров диффузионной способности легких с данными лучевых методов исследования

Для установления взаимосвязей снижения параметров легочного газообмена с распространенностью структурных изменений, согласно данным МСКТ ОГК с автоматическим анализом объема поражения и зон деструкции с использованием программы Nodule Analysis, был проведен корреляционный анализ. Выявлены умеренные отрицательные взаимосвязи между снижением параметров ДСЛ и количеством пораженных сегментов, суммарным объемом фокусов и объемом зоны деструкции легочной ткани (таблица 15, рисунок 19).

Таблица 15 - Коэффициенты корреляции Спирмена параметров ДСЛ и данных компьютерной томографии

Параметры ДСЛ	Данные компьютерной томографии			
	Количество пораженных сегментов, (n)	Объем максимального фокуса, (мм <sup>3</sup> )	Суммарный объем фокусов, (мм <sup>3</sup> )	Объем зоны деструкции, (мм <sup>3</sup> )
ДСЛ, %д.в.	-0,44	-0,48	-0,53	-0,48
ДСЛ/АО, %д.в.	0,01	-0,03	-0,01	0,04
ДСЛ <sub>нб</sub> , %д.в.	-0,40	-0,40	-0,46	-0,41
ДСЛ/АО <sub>нб</sub> , %д.в.	0,06	0,07	0,10	0,13
АО, %д.в.	-0,46	-0,40	-0,50	-0,48
ΔОЕЛ, л	0,35	0,27	0,34	0,30

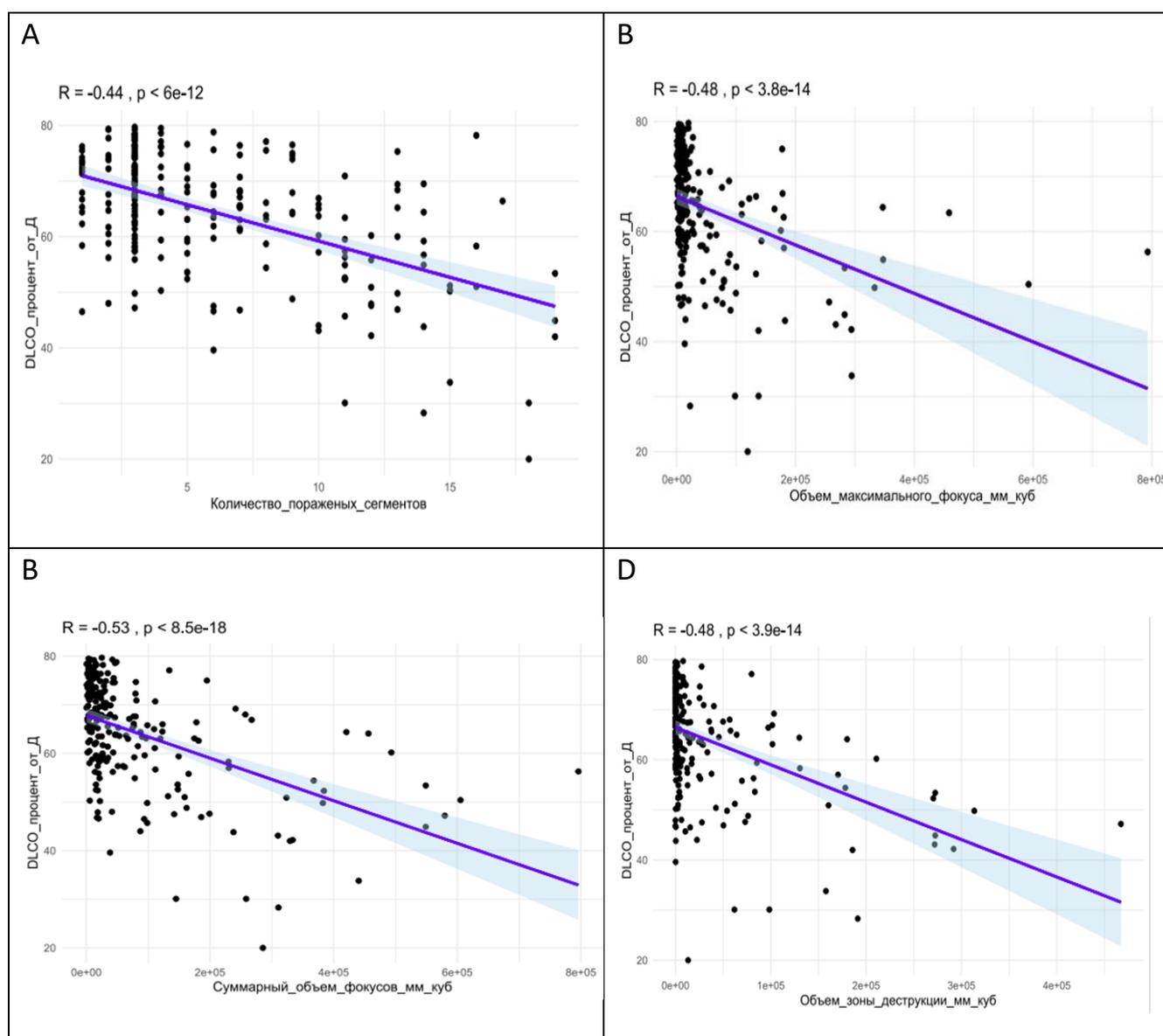


Рисунок 19 - Корреляционный анализ Спирмена между ДСЛ и показателями компьютерной томографии ( $p < 0,05$ ): корреляция ДСЛ (%д.в.) с (А) количеством пораженных сегментов ( $n$ ); (В) объемом максимального фокуса ( $\text{мм}^3$ ); (С) суммарным объемом фокусов ( $\text{мм}^3$ ); (D) объемом зоны деструкции ( $\text{мм}^3$ ).

При анализе распространённости объема специфического поражения по данным МСКТ ОГК выявлено, что при увеличении количества пораженных сегментов, увеличении объема наиболее крупного фокуса, суммарного объема фокусов, а также объема зоны деструкции статистически значимо увеличивалась степень снижения легочного газообмена (таблица 16).

Таблица 16 – Распространённость объема специфического поражения по данным МСКТ ОГК в зависимости от степени снижения легочного газообмена, n=172, Медиана (25-й, 75-й перцентили)

Структурные изменения по данным МСКТ ОГК	Снижение легочного газообмена			p - значение
	Умеренное (79-60%)	Выраженное (59-40%)	Резкое (менее 40%)	
	1	2	3	
Количество пораженных сегментов	5,0 (3,0;7,0)	10,0 (5,0;12,5)	14,5 (11;18)	p < 0,001 p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,039
Объем наиболее крупного фокуса (мм <sup>3</sup> )	8500,0 (4500,0; 17800,0)	44225,0 (8800,0; 100150,0)	108940,0 (22600,0; 137900,0)	p < 0,001 p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,170
Суммарный объем фокусов (мм <sup>3</sup> )	19800,0 (7400,0; 46400,0)	90475,0 (21110,0; 214700,0)	272050,0 (145040,0; 310700,0)	p < 0,001 p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,079
Объем зоны деструкции (мм <sup>3</sup> )	990,0 (0,0; 9000,0)	12700,0 (2450,0; 79085,0)	80185,0 (13300,0; 157850,0)	p < 0,001 p1-2 < 0,001 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,004

С целью предсказания процента ДСЛ от должного на основе данных о количестве пораженных сегментов, объеме максимального фокуса, суммарного объема фокусов и объема зоны деструкции была построена модель множественной регрессии.

Полученная модель показала, что увеличение количества пораженных сегментов на одну единицу связано со средним снижением ДСЛ на 0,893 процентных пункта при увеличении количества пораженных сегментов на одну единицу ( $p = 1.1e-07$ ). Увеличение суммарного объема фокусов связано со средним

снижением ДСЛ на 0,00003458 процентных пункта на каждый дополнительный мм<sup>3</sup> суммарного объема фокусов ( $p = 0,000247$ ) (таблица 17).

В целом, данная модель объясняет 35,38% вариабельности ДСЛ (скорректированный  $R^2 = 0.342$ ). Значение F-статистики модели равно 29.84 ( $p < 2.2e-16$ ), что свидетельствует о её статистической значимости.

Наиболее информативными и значимыми предикторами для предсказания процента ДСЛ от должного в модели множественной регрессии являются количество пораженных сегментов и суммарный объем фокусов. Модель показывает значимое отрицательное влияние количества пораженных сегментов и объема фокусов на процент ДСЛ от должного, причем это влияние остается стабильным и статистически значимым ( $p < 2e-16$ ,  $p=0,006$ ).

Таблица 17 - Модель множественной регрессии зависимости ДСЛ от показателей распространённости специфического поражения по данным МСКТ ОГК

Переменная	Коэффициент t	Стандартная ошибка	t- значение	p-значение
Свободный член	71,77	1,013	70,830	$< 2e-16$
Количество пораженных сегментов, n	- 0,893	0,1559	-5,437	1.1e-07
Объем максимального фокуса, мм <sup>3</sup>	- 0,000014	0,000012	- 1,22	0,4199
Суммарный объем фокусов, мм <sup>3</sup>	- 0,00003458	0,000007	- 2,7	= 0,000247
Объем зоны деструкции, мм <sup>3</sup>	- 0,00001743	0,000002	- 1,059	0,15410

Выявлена умеренная негативная взаимосвязь параметров состояния легочного газообмена: ДСЛ и альвеолярного объема со степенью потери

капиллярного легочного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии. Корреляционный анализ продемонстрировал умеренной силы отрицательные статистически значимые связи между ДСЛ и степенью потери капиллярной легочной перфузии как на стороне поражённого легкого ( $r=-0,54$ ,  $p<0,001$ ), так и в контралатеральном легком ( $r=-0,45$ ,  $p<0,001$ ) (рисунок 20).

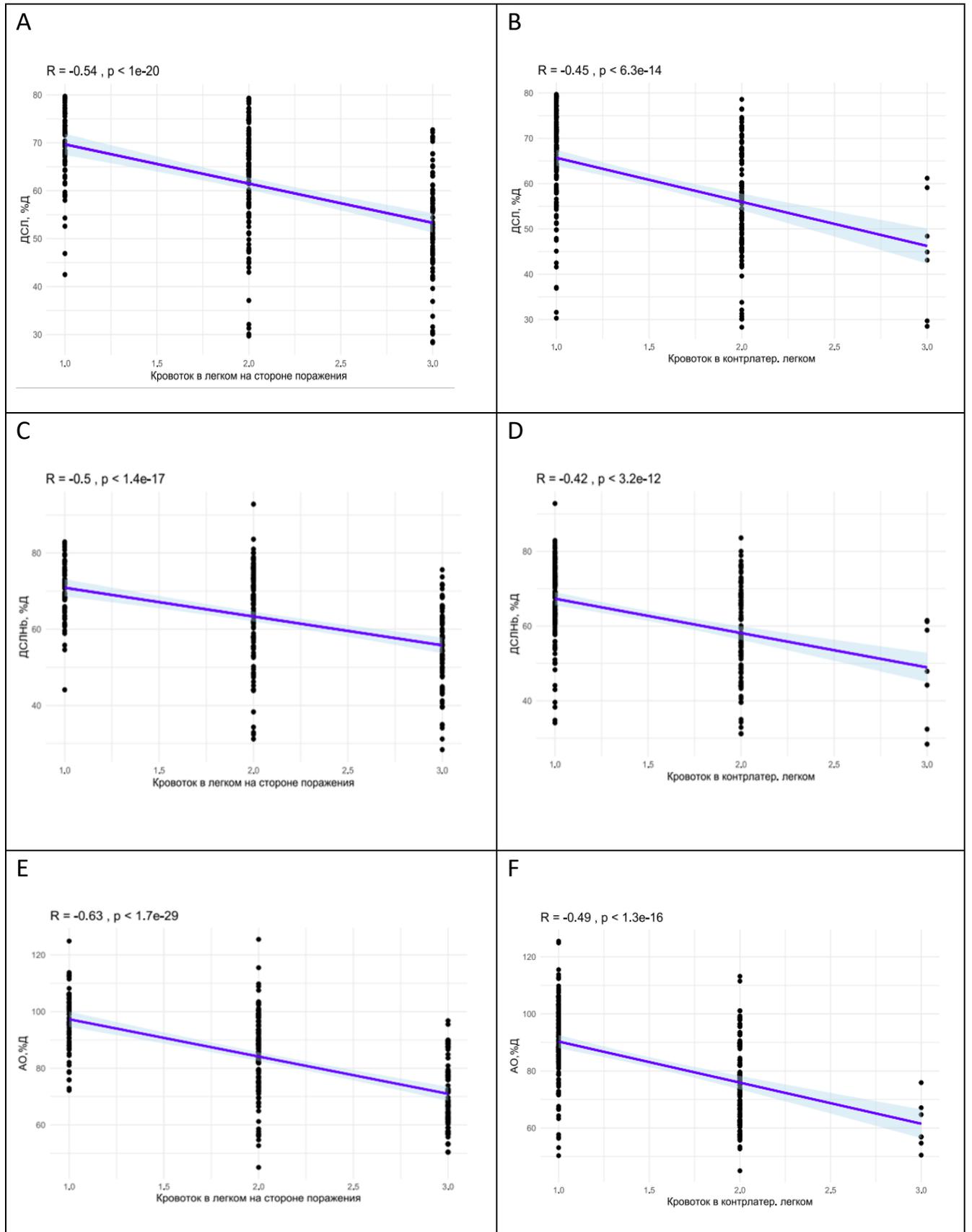


Рисунок 20 - Корреляционный анализ Спирмена между показателями легочного газообмена и степенью снижения легочной перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии ( $p < 0,05$ ): корреляция степени снижения кровотока на стороне поражения с (А) ДСЛ (%д.в.); (С) ДСЛНб (%д.в.); (Е) АО (%); степенью снижения легочной перфузии в контрлатеральном легком с (В) ДСЛ (%д.в.); (D) ДСЛНб (%д.в.); (F) АО (%д.в.).

При оценке влияния нарушений микроциркуляции легочного капиллярного кровотока на состояние легочного газообмена было установлено, что значительное снижение ДСЛ (<60% должной) наблюдалось у трети пациентов при выраженной потере легочного кровотока (в 35,8% случаев) и преобладало в группе с резко выраженной степенью потери (76,5%). Снижение ДСЛ <40% д.в., что по градации нарушений легочного газообмена является резкой степенью снижения, встречалось в 11,1% случаев при потере легочного кровотока от 60 до 100 процентов и в единичных случаях - 4,6%, при потере капиллярного кровотока от 30-60% (рисунок 21).

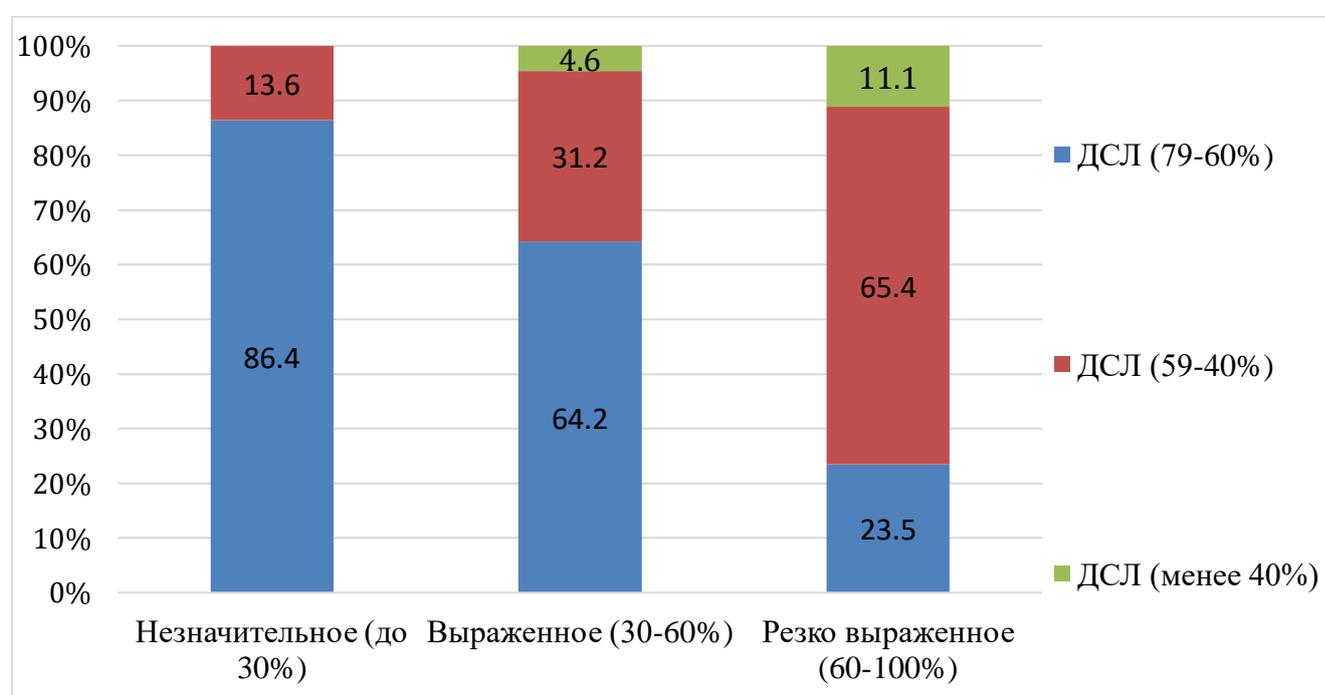


Рисунок 21 - Выраженность снижения ДСЛ при разном объеме потери капиллярного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии  
Примечание:  $p < 0,001$ ,  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,472$ ,  $p_{1-3} < 0,001$

Таким образом, было установлено, что снижение легочного газообмена напрямую связано с увеличением количества и объема сегментов с наличием туберкулезных изменений и зон распада легочной ткани. Результаты перфузионной сцинтиграфии показали статистически значимую взаимосвязь величины ДСЛ от объема потери кровотока на стороне пораженного легкого. При потере капиллярного

кровотока (60-10%) в 2,1 раза чаще фиксируется значительное снижение ДСЛ (<60% должной).

### 3.4. Влияние гистологических характеристик специфического процесса на патогенетический механизм нарушения легочного газообмена

Для определения влияния морфологических изменений легочной ткани в процессе туберкулезного воспаления на динамику показателей легочного газообмена было выполнено гистологическое исследование операционного материала у 35 оперированных пациентов по поводу ТЛ. Изменение диффузионной способности легких было статистически значимо взаимосвязано ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ) с разрастанием соединительной ткани вокруг очага туберкулёзного воспаления, а также железистой гиперплазией эпителия бронхов ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ). Не было выявлено значимых связей параметров ДСЛ со степенью активности специфического процесса, наличием отека и гиперемии. Этот факт подтверждает, что состояние легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких связано с морфологическими изменениями легочной ткани, возникающими при хроническом течении болезни (таблица 18).

Таблица 18 - Коэффициенты корреляции Спирмена параметров легочного газообмена и характеристик специфического поражения по данным гистологического исследования

Параметры	Активность специфического воспаления	Рубцовые изменения	Отек	Гиперемия	Железистые разрастания
ДСЛ, %д.в.	-0,02	-0,46*	0,06	-0,29	-0,51*
ДСЛ/АО, %д.в.	-0,15	-0,16	-0,02	-0,24	-0,03
ДСЛ <sub>Нб</sub> , %д.в.	-0,03	-0,45*	0,07	-0,28	-0,43*
ДСЛ <sub>Нб</sub> /АО, %д.в.	-0,12	-0,02	0	-0,14	0,17

Примечание: \*  $p < 0.05$

При сравнительном анализе между гистологическими изменениями тканей в зоне специфического воспаления и лучевыми методами оценки распространенности поражения были обнаружены положительные взаимосвязи. Объем самого крупного фокуса и суммарный объем измененных зон имели умеренные взаимосвязи с наличием разрастаний соединительной ткани вокруг очага туберкулёзного воспаления, а также с железистой гиперплазией эпителия бронхов (таблица 19).

Таблица 19 – Статистические связи между параметрами поражения легочной ткани по данным МСКТ и характеристиками туберкулёзного поражения по данным патоморфологического исследования

Параметры	Активность специфического воспаления	Рубцовые изменения	Отек	Гиперемия	Железистые разрастания
Объем самого крупного фокуса, (мм <sup>3</sup> )	0,01	0,37*	-0,12	0,14	0,45*
Общий объем зон поражения, (мм <sup>3</sup> )	-0,03	0,43*	-0,08	0,15	0,43*
Объем деструкции, (мм <sup>3</sup> )	0,16	0,16	-0,04	0,24	0,27

Примечание: \*  $p < 0.05$ .

Таким образом, нарушения ДСЛ, наблюдаемые при увеличении объема самого крупного фокуса и суммарного объема зон поражения, были связаны с гистологическими особенностями, характерными для хронического течения заболевания, что подтверждается данными гистологического заключения.

## **Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА И НАРУШЕНИЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СПИРОМЕТРИИ И БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИИ**

### **4.1. Сравнительная характеристика параметров функции дыхания, при различном состоянии легочного газообмена**

Для ответа на вторую задачу было проведено комплексное исследование функции внешнего дыхания. По результатам обследования у пациентов обнаружены различные варианты вентиляционной способности легких. Определение вариантов нарушений механики дыхания основывалось на российских и международных рекомендациях. Выделялись следующие варианты типы вентиляционных нарушений: норма, обструктивный, рестриктивный и смешанный варианты нарушений, приложение В [152].

В общей когорте исследуемых пациентов, среди различных вариантов вентиляционных нарушений, по данным спирометрии и бодиплетизмографии, в большинстве случаев параметры механики дыхания находились в пределах нормы (51,5%). У трети пациентов был выявлен обструктивный вариант (34,0%), реже встречались рестриктивный и смешанный варианты (6,4% и 8,1% соответственно). Полученные результаты представлены на рисунке 22.

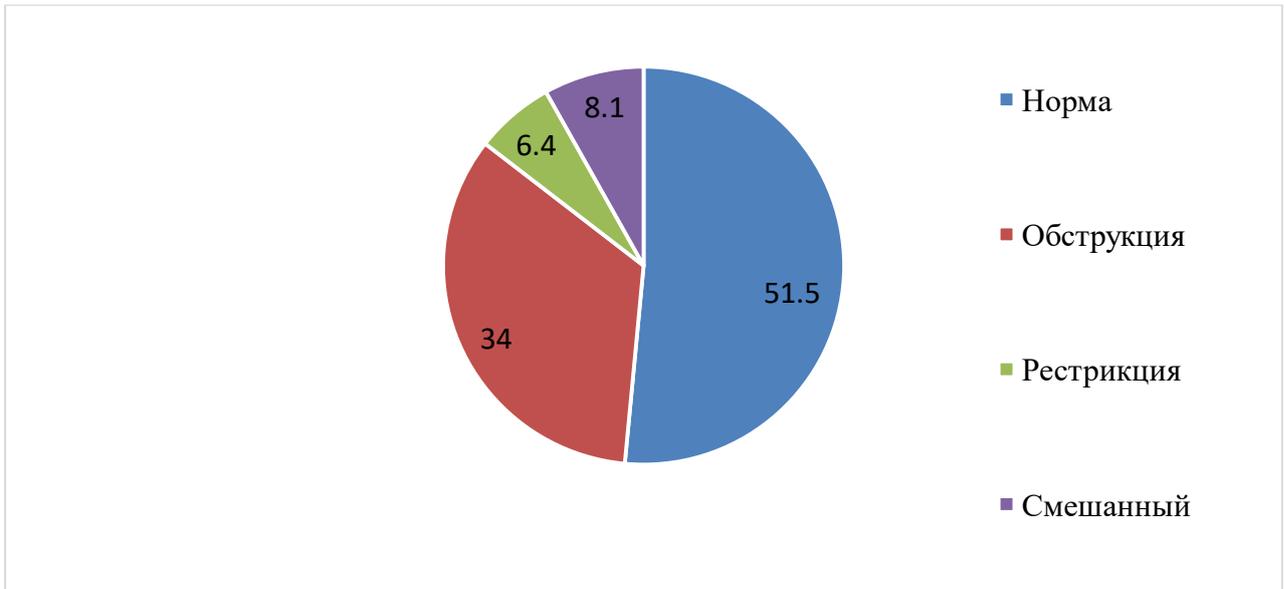


Рисунок 22 - Варианты вентиляционных нарушений у пациентов с ТЛ, (%)

Для оценки влияния параметров вентиляции на легочный газообмен при ТЛ были выделены 2 группы пациентов. В первую группу были включены больные без нарушений легочного газообмена, этим критериям соответствовала четверть пациентов (24%) от общего количества, включенных в исследование. Во вторую группу вошла большая часть – 76% пациентов с параметрами диффузионной способностью ниже нижней границы нормы (таблица 20).

В ходе анализа между группами были выявлены статистически значимые различия по параметрам проходимости дыхательных путей и показателями легочных объемов. Параметры, характеризующие наличие ограничения воздушного потока:  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ,  $СОС_{25-75}$ , были значительно ниже в группе со сниженной ДСЛ. Легочные объемы - ОЕЛ, ЖЕЛ, ВГО, АО, также оказались статистически значимо ниже в группе с нарушениями легочного газообмена. Не было обнаружено существенной разницы в величине ООЛ, однако показатель «воздушной ловушки»  $\Delta ОЕЛ$  был повышен в группе со сниженной ДСЛ (таблица 20).

Таблица 20 - Показатели респираторной функции в группах с нормальной и сниженной ДСЛ, Медиана (25-й, 75-й перцентили)

	ДСЛ норма n = 146(24%)	ДСЛ снижена n = 462(76%)	p-значение
ОФВ1, % д.в.	102,4 (94,5; 114,7)	84,0 (65,6; 100,3)	< 0,001
ОФВ1, л	3,5 (3,0; 4,4)	2,9 (2,1; 3,5)	< 0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	82,9 (76,3; 87,6)	78,9 (71,8; 85,0)	< 0,001
ОЕЛ, % д.в.	114,5 (105,3; 122,8)	103,5 (91,1; 112,5)	< 0,001
ЖЕЛ, % д.в.	106,7 (99,2; 114,9)	91,3 (75,7; 103,4)	< 0,001
ООЛ, % д.в.	133,4 (118,9; 150,1)	131,7 (113,8; 152,0)	= 0,129
ВГО, %Д д.в.	117,6 (105,3; 132,9)	113,5 (97,6; 127,1)	= 0,003
ДСЛ, % д.в.	86,7 (83,2; 94,0)	65,1 (55,5; 72,2)	< 0,001
ДСЛНЬ, % д.в.	87,3 (82,8; 95,5)	66,9 (57,7; 73,0)	< 0,001
ДСЛ/АО, % д.в.	86,6 (80,4; 93,2)	74,1 (66,9; 80,5)	< 0,001
Объём воздушной ловушки, л	0,41 (0,16; 0,65)	0,54 (0,30; 0,89)	< 0,001
АО, % д.в.	102,9 (96,9; 109,3)	88,4 (73,7; 98,2)	< 0,001

Анализ частоты снижения ДСЛ при разных вариантах нарушения вентиляции представлен на рисунке 23. Определено, что при рестриктивном и смешанном вариантах вентиляционных нарушений снижение ДСЛ наблюдалось у всех пациентов с ТЛ (100%). При обструктивном варианте нарушения легочного газообмена встречались у большей части пациентов с ТЛ (83%). Даже у пациентов без вентиляционных нарушений изменения легочного газообмена наблюдались более чем в половине случаев (64,5%). Это подтверждает необходимость раннего исследования диффузионной способности легких у пациентов с нормальными показателями спирометрии и бодиплетизмографии.

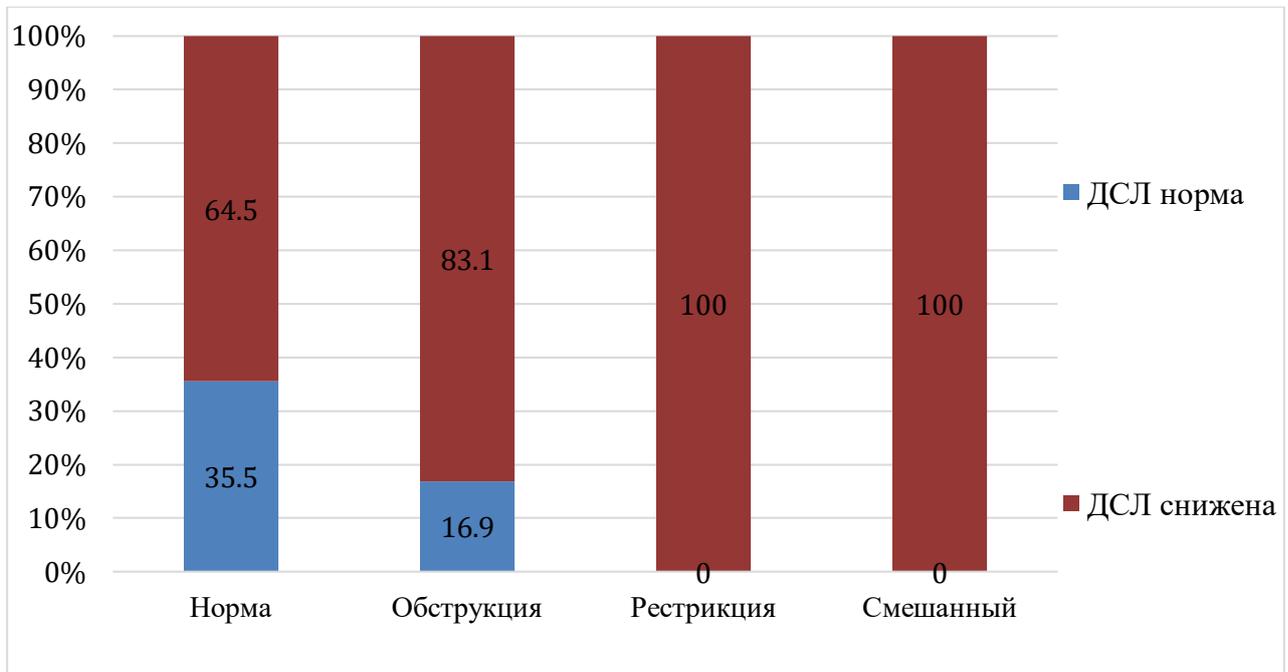


Рисунок 23 - Частота нарушений ДСЛ при различных вариантах вентилиционных нарушений (n=608)

Примечание:  $p < 0,001$ ,  $p$  норма-обст.  $< 0,001$ ,  $p$  норма-рест.  $< 0,001$ ,  $p$  норма-смеш.  $< 0,001$ ,  $p$  обст.-рест. =  $0,002$ ,  $p$  обстр.-смеш. =  $0,002$

Таким образом, нарушение легочного газообмена у больных ТЛ зависит от состояния вентилиционной способности. Поскольку из исследования были исключены пациенты с отягощенным анамнезом курения, повышение показателя «воздушной ловушки» ΔОЕЛ в группе пациентов с нарушением ДСЛ может указывать на роль специфического процесса в развитии механизма обструкции дыхательных путей, неравномерности вентилиции и, как следствие, снижении легочного газообмена.

#### 4.2. Влияния вентилиционных нарушений на легочный газообмен

В группе пациентов с нарушением легочного газообмена для оценки влияния вентилиционной функции на диффузионную способность легких были выделены подгруппы в зависимости от характера нарушений дыхательной механики.

Пациенты были разделены на четыре категории в зависимости от наличия и типа вентиляционных расстройств:

1-я категория - без вентиляционных нарушений (n=202);

2-я - с обструктивными нарушениями (n=172);

3-я - с рестриктивными нарушениями (n=39);

4-я - со смешанными нарушениями (n=49).

У почти половины пациентов (43,7%) показатели спирометрии и бодиплетизмографии соответствовали норме. У 260 пациентов (56,3%) были выявлены различные нарушения механики дыхания, среди которых преобладали обструктивные нарушения (37,2%). Рестриктивный и смешанный типы встречались реже - в 8,5% и 10,6% случаев соответственно. Результаты приведены на рисунке 24.

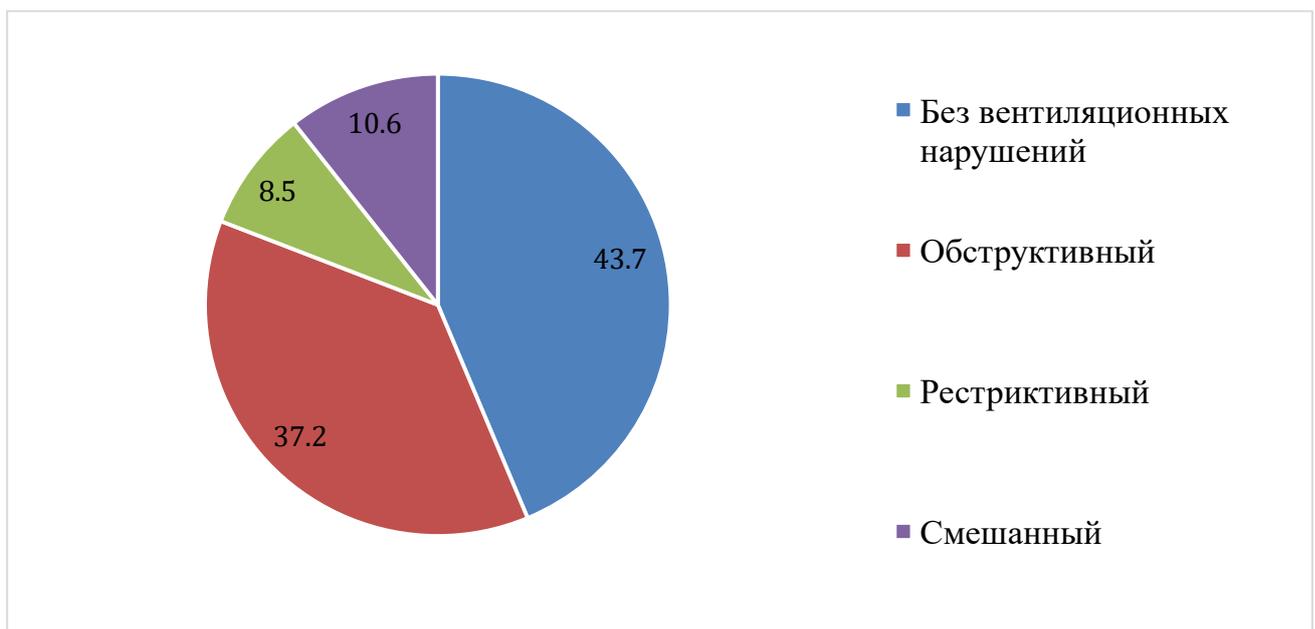


Рисунок 24 - Варианты вентиляционных нарушений при нарушении легочного газообмена (%)

Результаты показателей вентиляции и легочного газообмена при нарушении диффузионной способности легких представлены в таблице 21. Выявлено, что в 1-й группе пациентов отмечается умеренное снижение легочного газообмена, при нормальной медиане, как легочных объемов (АО, ОЕЛ и его компонентов ЖЕЛ, а

также ООЛ, ФЖЕЛ), так и параметров проходимости дыхательных путей (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub>). При индивидуальном анализе не было выявлено снижение проходимости дыхательных путей и легочных объемов.

Результаты статистического анализа показали достоверные различия между показателями во всех группах, однако трансфер-коэффициент статистически не отличался. В группах 2-4 большинство параметров механики дыхания и газообмена отклонялись от нормы. Наиболее выраженные нарушения легочного газообмена наблюдались в 3 и 4 группах, что связано со значительным снижением ДСЛ. Результаты представлены в таблице 21.

В группе пациентов с нормальными показателями вентиляции отмечалось легкое снижение легочного газообмена при показателях проходимости дыхательных путей и объемных легочных показателях в пределах нормы. Однако коэффициент переноса ДСЛ/АО в этой группе был самым низким, что является ключевым фактором в нарушении легочного газообмена в данной группе. Снижение ДСЛ связано с нарушением скорости поглощения СО при нормальных показателях вентиляции.

При обструктивном варианте было обнаружено умеренное снижение медианы параметров исследования легочного газообмена. Зафиксировано снижение проходимости дыхательных путей, увеличение остаточного объема легких и объема «воздушной ловушки» ΔОЕЛ. В группе пациентов чаще всего выявлялись легкие обструктивные нарушения у 95 человек (55,2%), умеренная степень обструкции у 17 (9,9%), значительная у 26 (15,2%), тяжелая у 12 (6,9%) и крайне тяжелая у 22 (12,8%). Общая емкость легких оставалась в пределах нормы у 164 пациентов (95,3%), однако у половины из них (94 человека, 54,7%) была снижена жизненная емкость легких, а объем остаточного воздуха был повышен. У 8 пациентов (4,7%) общая емкость легких была выше нормы из-за гиперинфляции. Объем «воздушной ловушки» ΔОЕЛ был повышен у 133 пациентов (77,3%), что в 1,5 раза чаще, чем повышение ООЛ (таблица 21).

У всех пациентов с рестриктивным вариантом нарушений механики дыхания было отмечено значительное снижение медианы параметров исследования

легочного газообмена, а также снижение ОЕЛ, ЖЕЛ и ФЖЕЛ. У 5-х больных (12,8%) также наблюдалось уменьшение ООЛ. В этой группе, в связи со снижением легочных объемов (в частности, форсированной жизненной емкости легких - ФЖЕЛ), показатели проходимости дыхательных путей были снижены, хотя индекс Генслера оставался в пределах нормы. Объем «воздушной ловушки» ( $\Delta$ ОЕЛ) был повышен у 14 пациентов (35,9%), что может свидетельствовать о неравномерности вентиляции у части из них.

При смешанном варианте вентиляционных нарушений медианна значений легочного газообмена была самой низкой из всех групп и по градации тяжести относилась к значительному снижению ДСЛ. В этой группе пациентов у всех отмечалось снижение ОЕЛ с признаками бронхиальной обструкции. У 11 пациентов (22,4% случаев) снижение ОЕЛ сопровождалось обструктивными изменениями в структуре легких, что проявилось в увеличении остаточного объема легких и снижении ЖЕЛ, показатель «воздушной ловушки»  $\Delta$ ОЕЛ был повышен более чем у половины пациентов в 33 (67,3%) случаев.

Таблица 21 - Сравнительная характеристика параметров механики дыхания и легочного газообмена при различных вариантах вентиляционных нарушений (n=462), (медиана (25-й, 75-й перцентили))

Параметры	Варианты вентиляционных нарушений				p- значение
	Норма	Обструктивный вариант	Рестриктивный вариант	Смешанный вариант	
	1	2	3	4	
	n=202	n=172	n=39	n=49	
ФЖЕЛ,% д.в.	103,3 (95,7;111,9)	83,6 (73,6;95,1)	71,3 (61,3;77,2)	62,1 (52,2;68,7)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4=0,006
ОФВ1,% д.в.	102,3 (94,6;110,6)	74,7 (60,9;87,8)	70,0 (60,3;75,7)	50,3 (42,2;55,2)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3=0,127 p2-4<0,001 p3-4<0,001
ОФВ/ФЖЕЛ	83,9 (79,9;88,7)	71,9 (66,3;77,2)	83,9 (80,1;86,4)	69,6 (65,3;73,4)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3=0,929 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4<0,001
СОС25-75,% д.в.	83,4 (71,0;99,2)	41,1 (23,2;50,8)	57,3 (42,4;71,0)	23,9 (19,4;29,2)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4<0,001
ОЕЛ,% д.в.	109,7 (102,3;115,5)	103,5 (95,1;113,1)	80,4 (72,6;84,9)	80,7 (72,3;83,4)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4=1,000
ЖЕЛ,% д.в.	101,7 (93,1;110,6)	85,9 (76,7;97,0)	69,4 (62,8;75,1)	63,7 (52,3;70,4)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4=0,016

Параметры	Варианты вентиляционных нарушений				p-значение
	Норма	Обструктивный вариант	Рестриктивный вариант	Смешанный вариант	
ООЛ,% д.в.	127,0 (110,9;144,2)	147,8 (127,0;167,3)	105,3 (89,2;117,6)	124,7 (101,8;139,7)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4=0,145 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4<0,001
ДСЛ,% д.в.	70,5 (65,0;75,3)	61,8 (52,6;68,5)	55,2 (46,1;59,6)	50,9 (43,8;56,6)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4=0,161
ДСЛ/АО,% д.в.	72,4 (66,5;79,0)	74,4 (66,5;81,7)	76,8 (71,6;83,7)	79,4 (72,1;86,1)	P=0,015 p1-2=0,078 p1-3=0,004 p1-4<0,001 p2-3=0,138 p2-4=0,015 p3-4=0,356
ДСЛнб,% д.в.	71,6 (67,0;75,6)	64,5 (55,6;69,5)	57,7 (48,7;61,8)	52,4 (43,9;58,4)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3=0,002 p2-4<0,001 p3-4=0,079
ДСЛ/АОнб,% д.в.	73,4 (68,2;79,6)	76,9 (68,2;85,1)	78,7 (74,5;84,5)	82,0 (74,2; 91,0)	P=0,078 p1-2=0,078 p1-3=0,004 p1-4<0,001 p2-3=0,138 p2-4=0,015 p3-4=0,356
АО,% д.в.	96,9 (89,7;103,4)	82,9 (72,9;90,9)	71,4 (63,2;75,6)	62,5 (56,4;69,8)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4<0,001 p3-4=0,007
Объем воздушной ловушки, л	13,4 (10,3;16,2)	20,8 (15,4;27,2)	12,3 (5,8;15,9)	18,0 (12,8;23,4)	P<0,001 p1-2<0,001 p1-3=0,103 p1-4<0,001 p2-3<0,001 p2-4=0,065 p3-4<0,001

Примечание: Красным шрифтом выделены значения, отличающиеся от нормы

Индивидуальный анализ выраженности нарушения легочного газообмена при различном состоянии механики дыхания представлен на рисунке 25.

В группе пациентов с нормальными показателями легочных объемов и показателями проходимости дыхательных путей у большинства пациентов снижение диффузионной способности легких было умеренной степени тяжести - 178 больных (88,1%). У 24 больных (11,9%) этой группы было выявлено значительное снижение ДСЛ. При обструктивных нарушениях степень снижения диффузионной способности легких у половины пациентов - 91 (52,9%) была умеренная, а у другой половины 78 (45,4%) – значительная, резкая степень нарушения легочного газообмена встречалась в единичных случаях - 3 больных (1,7%). В третьей группе у пациентов с рестрикцией чаще всего снижение ДСЛ было значительной степени у 26 пациентов (66,7%), реже умеренной степени у 8 (20,5%), и у 5 пациентов снижение ДСЛ было менее 40% (12,8%). В четвертой группе со смешанными нарушениями механики дыхания резкая степень снижения ДСЛ встречалась чаще, чем в других группах, у 11 пациентов (22,4%). Как и в третьей группе, самым частым нарушением легочного газообмена была значительная степени снижения диффузионных нарушений – у 28 пациентов (57,2%), и у 10 пациентов (20,4%) снижения ДСЛ не превышало 60%.

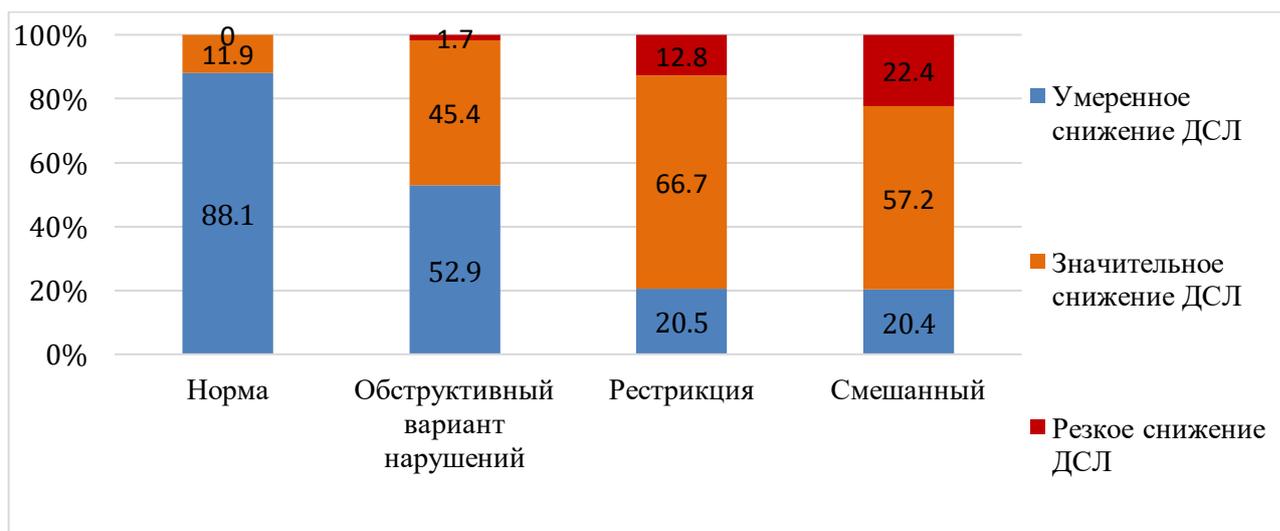


Рисунок 25 - Выраженность изменения легочного газообмена при различном состоянии механики дыхания

В результате исследования взаимосвязей между параметрами легочного газообмена, проходимость дыхательных путей и легочными объемами были обнаружены умеренные связи (таблица 22). Параметры состояния легочного газообмена имели умеренные корреляции с изменением динамических легочных объемов (ФЖЕЛ, %, ОФВ<sub>1</sub>, %, СОС<sub>25-75</sub>,%).

Были выявлены умеренной силы корреляционные связи между диффузионной способностью легких и показателями спирометрии, характеризующими проходимость дыхательных путей: объемом форсированного выдоха в 1 секунду ( $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ), форсированной жизненной емкостью легких ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ), а также с объемной скоростью на участке форсированного выдоха между 25-75% ФЖЕЛ ( $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ) (рисунок 26). ΔОЕЛ - показатель, характеризующий количество невентилируемого объема легких, имел умеренные отрицательные взаимосвязи со всеми показателями проходимости дыхательных путей. Самые тесные взаимосвязи были между АО и анализируемыми показателями спирометрии (рисунок 26). Однако ДСЛ/АО не показал значимых зависимостей (таблица 22).

Таблица 22 - Коэффициенты корреляции Спирмена показателей легочного газообмена и показателей проходимости дыхательных путей

Параметры спирометрии	Легочный газообмен					
	ДСЛ, % д.в.	ДСЛ/АО, % д.в.	ДСЛ <sub>нб</sub> , % д.в.	ДСЛ/АО <sub>нб</sub> , % д.в.	АО, % д.в.	ΔОЕЛ, л
ФЖЕЛ, %д.в.	0,63	-0,31	0,60	-0,37	0,89	-0,34
ОФВ <sub>1</sub> , % д.в.	0,65	-0,23	0,62	-0,29	0,83	-0,42
ОФВ/ФЖЕЛ	0,36	-0,02	0,36	-0,04	0,34	-0,43
СОС <sub>25-75</sub> , % д.в.	0,53	-0,12	0,51	-0,17	0,62	-0,49

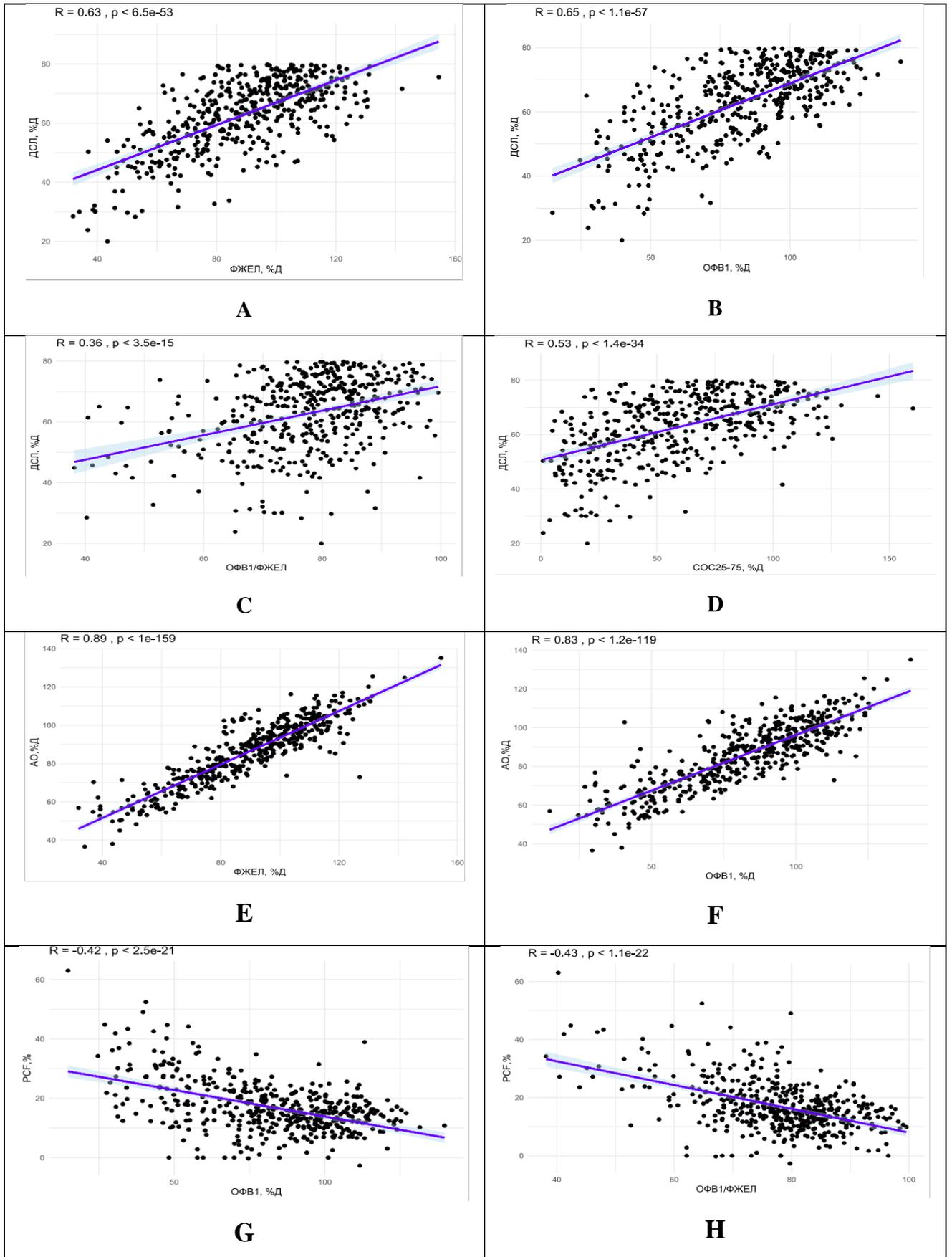


Рисунок 26 - Корреляционный анализ Спирмена между показателями легочного газообмена и спирометрии ( $p < 0,01$ ): корреляции ДСЛ, %д.в. с А) ФЖЕЛ, %д.в.; В) ОФВ<sub>1</sub>, %д.в.; С) ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ; D) СОС<sub>25-75</sub>, %д.в.; корреляции АО, %д.в. с Е) ФЖЕЛ, %д.в.; F) ОФВ<sub>1</sub>, %д.в.; корреляции ΔОЕЛ, л с G) ОФВ<sub>1</sub>, %д.в.; H) ОФВ/ФЖЕЛ.

Анализ корреляционных взаимосвязей между параметрами легочного газообмена и легочными объемами по данным спирометрии показал умеренные и высокие корреляции (таблица 23, рисунок 27). Были выявлены умеренные положительные корреляции между диффузионной способностью легких и показателями легочных объемов: общей емкостью легких ( $r=0,51$ ,  $p<0,001$ ) и жизненной емкостью легких ( $r=0,64$ ,  $p<0,001$ ), а также умеренную отрицательную взаимосвязь с общим бронхиальным сопротивлением вдоха и выдоха ( $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ ) (рисунок 27). Альвеолярный объем показал высокие положительные корреляционные связи с общей емкостью легких ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ) и ЖЕЛ ( $r=0,89$ ,  $p<0,001$ ), умеренные отрицательные с общим бронхиальным сопротивлением вдоха и выдоха ( $r=-0,53$ ,  $p<0,001$ ), но не зависел от величины остаточного объема (рисунок 27). Показатель «воздушной ловушки»  $\Delta$ ОЕЛ, имел умеренной силы положительные взаимосвязи со всеми показателями бодиплетизмографии, характеризующими наличие обструктивных нарушений: общим бронхиальным сопротивлением вдоха и выдоха ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ) и остаточным объемом ( $r=0,54$ ,  $p<0,001$ ). Трансфер-коэффициент имел умеренные отрицательные корреляции с общей емкостью легких (таблица 23).

Таблица 23 - Коэффициенты корреляции Спирмена показателей легочного газообмена и показателей бодиплетизмографии

Параметры ОПГ	Легочный газообмен					
	ДСЛ, %д.в.	ДСЛ/АО, %д.в.	ДСЛ <sub>Нб</sub> , %д.в.	ДСЛ/АО <sub>Нб</sub> , %д.в.	АО, %д.в.	$\Delta$ ОЕЛ, л
R <sub>tot</sub> , %д.в.	-0,43	0,12	-0,43	0,16	-0,53	0,43
ОЕЛ, %д.в.	0,51	-0,38	0,48	-0,43	0,82	0,05
ЖЕЛ, %д.в.	0,64	-0,31	0,60	-0,37	0,89	-0,27
ООЛ, %д.в.	-0,03	-0,15	-0,05	-0,14	0,08	0,54

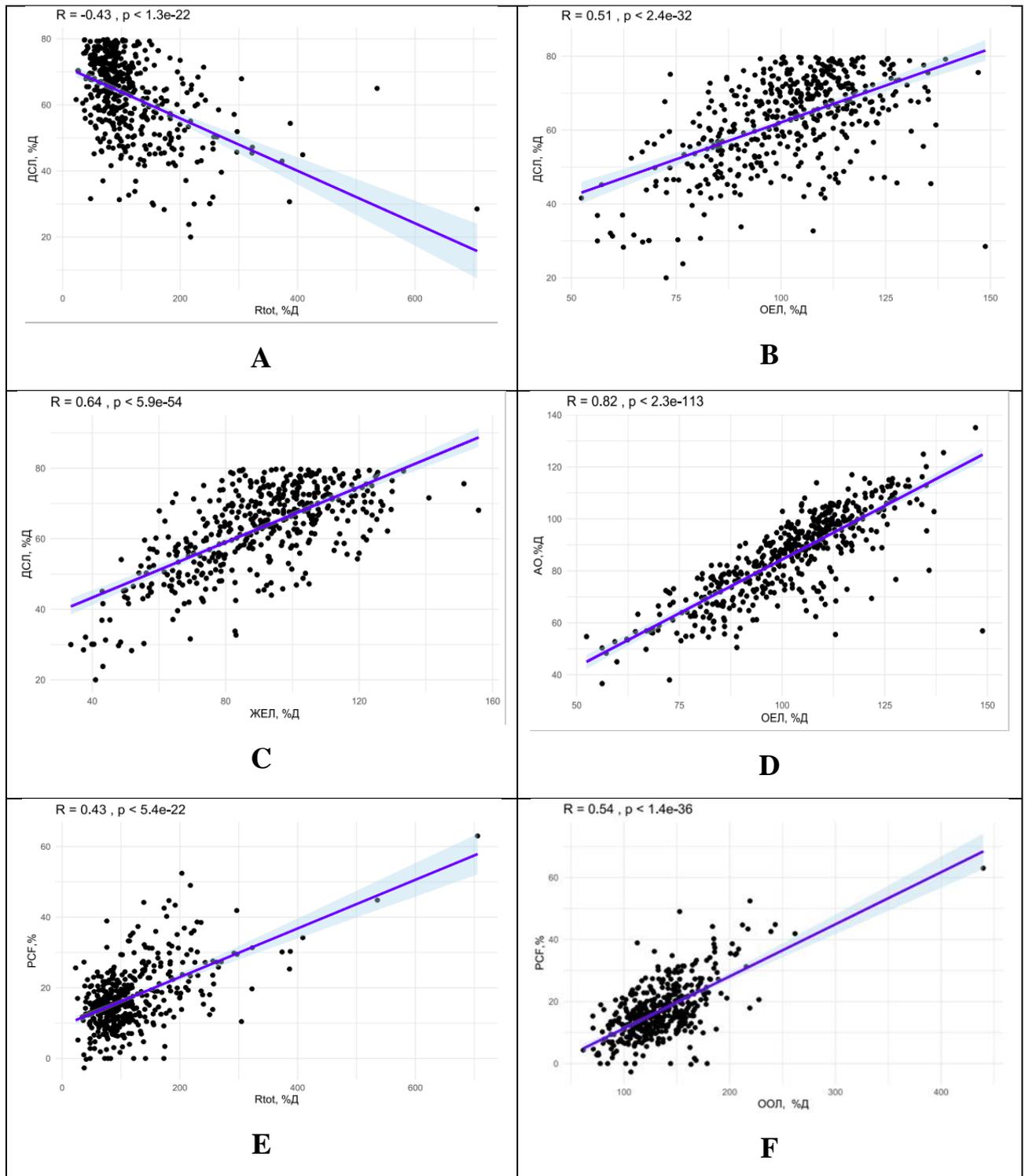


Рисунок 27 - Корреляционный анализ Спирмена между показателями легочного газообмена и бодиплетизмографии ( $p < 0,01$ ): корреляции ДСЛ, %д.в. с А) Rtot, %д.в.; В) ОЕЛ, %д.в.; С) ЖЕЛ, %д.в.; корреляции АО, %д.в.: с D) ОЕЛ, %д.в.; корреляции ΔОЕЛ с E) Rtot, %д.в.; F) ООЛ, %д.в.

Для оценки влияния объема «воздушной ловушки» на состояние ДСЛ был проведен анализ легочного газообмена при нормальном объеме воздушной ловушки и при его увеличении (таблица 24). Выявлено, что при увеличении объема

«воздушной ловушки» статистически значимо снижается величины ДСЛ, а также альвеолярный объем, что связано с увеличением объема плохо вентилируемых зон легких (таблица 24).

Корреляционный анализ показал, что  $\Delta$ ОЕЛ влияет на показатели легочного газообмена только при увеличении объема «воздушной ловушки». Повышение  $\Delta$ ОЕЛ имеет умеренной силы отрицательные взаимосвязи с состоянием диффузионной способности легких ( $r=-0,41$ ,  $p<0,001$ ) и альвеолярным объемом ( $r=0,40$ ,  $p<0,001$ ) (таблица 25).

Таблица 24 - Сравнительная характеристика состояния легочного газообмена при нормальном и увеличенном показателе  $\Delta$ ОЕЛ ( $n=462$ ), (медиана (25-й, 75-й перцентили))

Параметры легочного газообмена	$\Delta$ ОЕЛ, л		р-значение
	Норма (<500мл)	Повышен ( $\geq$ 500мл)	
	n=205	n=257	
ДСЛ, %д.в.	68,3 (61,4; 73,8)	61,9 (52,3; 70,1)	<0,001
ДСЛ/АО, %д.в.	73,1 (66,5; 79,2)	74,3 (67,1; 81,2)	=0,152
ДСЛ <sub>Нв</sub> , %д.в.	69,8 (63,1; 74,8)	64,0 (54,3; 71,0)	<0,001
ДСЛ/АО <sub>Нв</sub> , %д.в.	74,9 (67,9; 81,6)	77,0 (69,0; 83,6)	=0,152
АО, %д.в.	93,8 (81,9; 102,9)	83,3 (69,7; 94,4)	<0,001

Таблица 25 – Статистические взаимосвязи между нормальным и повышенным объемом «воздушной ловушки» и состоянием легочного газообмена

Параметры легочного газообмена	$\Delta$ ОЕЛ ( $< 500$ мл)	$\Delta$ ОЕЛ ( $\geq 500$ мл)
ДСЛ, % д.в.	-0,07	-0,41*
ДСЛ/АО, % д.в.	0,13	0,04*
ДСЛ <sub>Нб</sub> , % д.в.	-0,04	-0,39*
ДСЛ/АО <sub>Нб</sub> , % д.в.	0,13	0,08*
АО, % д.в.	-0,09	-0,40*

Примечание: \* $p < 0,001$

С целью предсказания величины ДСЛ (% от должного) была разработана модель множественной регрессии, основанная на данных функциональных характеристик классических методов исследования и ключевых показателях функции легких, таких как ОФВ1, ОЕЛ,  $\Delta$ ОЕЛ и ООЛ (таблица 26). Рассмотрим подробнее результаты этой модели: увеличение ООЛ (%д.в.) на один процент связано с уменьшением процента ДСЛ на 0,104 процентных пункта. Данный эффект является значимым на уровне  $p = 0,018$ , что указывает на то, что ООЛ имеет умеренное влияние на снижение показателя ДСЛ. Снижение ОЕЛ (%д.в.) на один процент оказывает отрицательное действие и связано со средним снижением ДСЛ на 0,374%. Этот показатель был высоко значим ( $p = 1.24e-07$ ), что свидетельствует о значительном влиянии ОЕЛ на функцию легких. Снижение ОФВ1 (%д.в.) на 1 % связано со снижением ДСЛ на 0,19%. Результат является значимым на уровне  $p = 0,07$ , что подчеркивает умеренное влияние этого параметра для предсказания ДСЛ. Увеличение  $\Delta$ ОЕЛ на 1 л ассоциировано с уменьшением ДСЛ на 6,5% процентных пункта, этот эффект оказался высоко значимым ( $p = 8.56e-10$ ), это говорит, что повышение объема «воздушной ловушки» может иметь значительное негативное влияние на ДСЛ. Снижение ЖЕЛ не оказалось значим показателем для предсказания изменения ДСЛ ( $p = 0,074$ ).

В целом, данная модель объясняет 54,54% варибельности процента ДСЛ (Multiple R-squared = 0.5454). Скорректированное значение  $R^2$  равно 0.5404, что также указывает на хорошее соответствие модели данным. Значение F-статистики

составляет 109.4 ( $p < 2.2e-16$ ), что свидетельствует о том, что модель в целом является статистически значимой и объясняет значительную часть вариации целевой переменной.

Модель множественной регрессии показала, что ключевые параметры функции легких, оказывают значительное влияние на предсказание процента ДСЛ. Снижение ОЕЛ и ОФВ1 способствует увеличению ДСЛ, в то время как увеличение ΔОЕЛ и ООЛ имеет отрицательное влияние. В целом, модель показывает высокую степень значимости и может быть использована для прогнозирования функции легких на основании указанных переменных.

Таблица 26 - Модель множественной регрессии зависимости ДСЛ от показателей классических методов исследования функции дыхания

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	t-значение	p-значение
Свободный член	29,69	2,49	11,87	$< 2e-16$
ООЛ, % д.в.	-0,104	0,029	-2,289	$= 0,018$
ОЕЛ, %д.в.	0,374	0,09	5,373	$< 1,24e-07$
ЖЕЛ, %д.в.	0,22	0,031	2,154	0,074
ОФВ1, %д.в.	0,193	0,04	4,318	$= 0,007$
ΔОЕЛ, л	- 6,469	0,006	-6,266	$< 8,56e-10$

В результате, нарушения легочного газообмена выявляются даже при отсутствии вентиляционных нарушений и ДСЛ является наиболее точным методом оценки функционального статуса больных туберкулезом легких, снижении ДСЛ при нормальных показателях вентиляции связано с нарушением скорости транспорта CO. При рестриктивном и смешанном вариантах нарушений механики

дыхания выявляются наибольшее снижение ДСЛ. Обструктивный вариант вентиляционных нарушений также является предиктором снижения ДСЛ. У пациентов с туберкулезом легких на параметры легочного газообмена наиболее выражено влияет снижение ОЕЛ и увеличение объема «воздушной ловушки».

## Глава 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ДСЛ И ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ

Для решения третьей задачи было выполнено исследование ИОС у 293 пациентов. Проведена сравнительная оценка частоты снижения легочного газообмена при наличии (в 114 (38,9%) случаев) или отсутствии нарушений проходимости дыхательных путей (в 179 (61,1%) случаев) по данным метода импульсной осциллометрии.

Нарушения параметров ДСЛ преобладали над нормальными показателями легочного газообмена как в группе с нарушениями параметров осцилляции, так и в группе пациентов без изменений параметров по данным метода форсированных осцилляций. В группе пациентов с наличием вентиляционных нарушений по результатам исследования ИОС снижение ДСЛ встречалось в 1,3 раза чаще (рисунок 28).

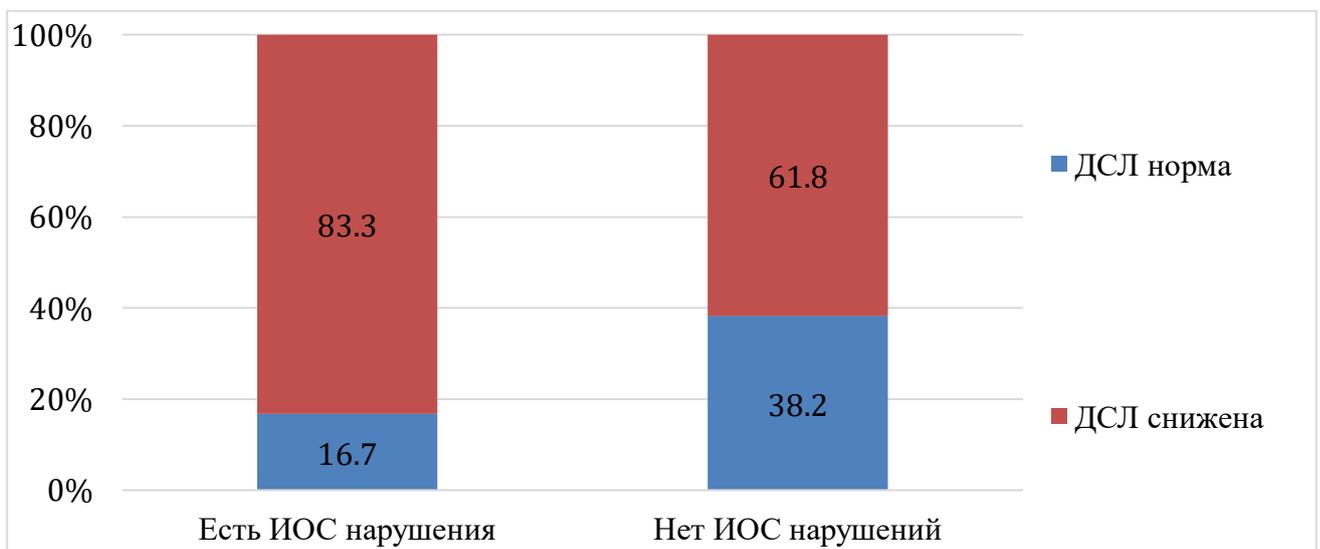


Рисунок 28 - Частота нарушения легочного газообмена при наличии и отсутствии нарушений механики дыхания по данным ИОС, (n=293)

Примечание:  $p < 0,001$

Анализ нарушений легочного газообмена в зависимости от наличия или отсутствия нарушений по данным ИОС показан на рисунке 29. У пациентов с нарушениями осцилляторной механики снижение ДСЛ менее 60% фиксировалось

в 2,2 раза чаще по сравнению с теми, у кого таких нарушений по данным ИОС выявлено не было.

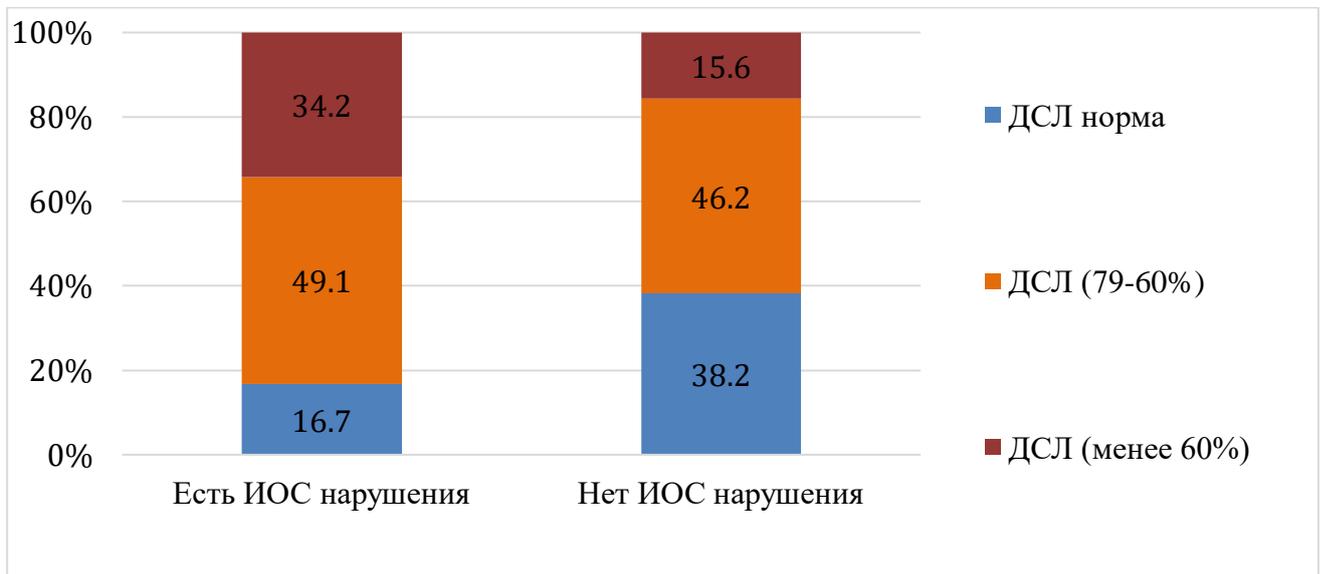


Рисунок 29 – Выраженность снижения ДСЛ при наличии и отсутствии нарушений механики дыхания по данным ИОС, (n=293)

Примечание:  $p < 0,001$

Проведен анализ связей между изменением легочного газообмена и уровнем нарушений осцилляторной механики на основе данных ИОС. Более чем у половины пациентов в группах с обструкцией периферических дыхательных путей и генерализованными нарушениями проходимости дыхательных путей, по данным ИОС, (51,2% и 53,8% соответственно) была выявлена значительная степень снижения ДСЛ (менее 60%). Что подтверждает наличие взаимосвязей между изменением показателей ИОС, отражающих изменения периферических отделов дыхательных путей и диффузионной способностью легких, которая также характеризует состояние респираторной зоны легких (рисунок 30).

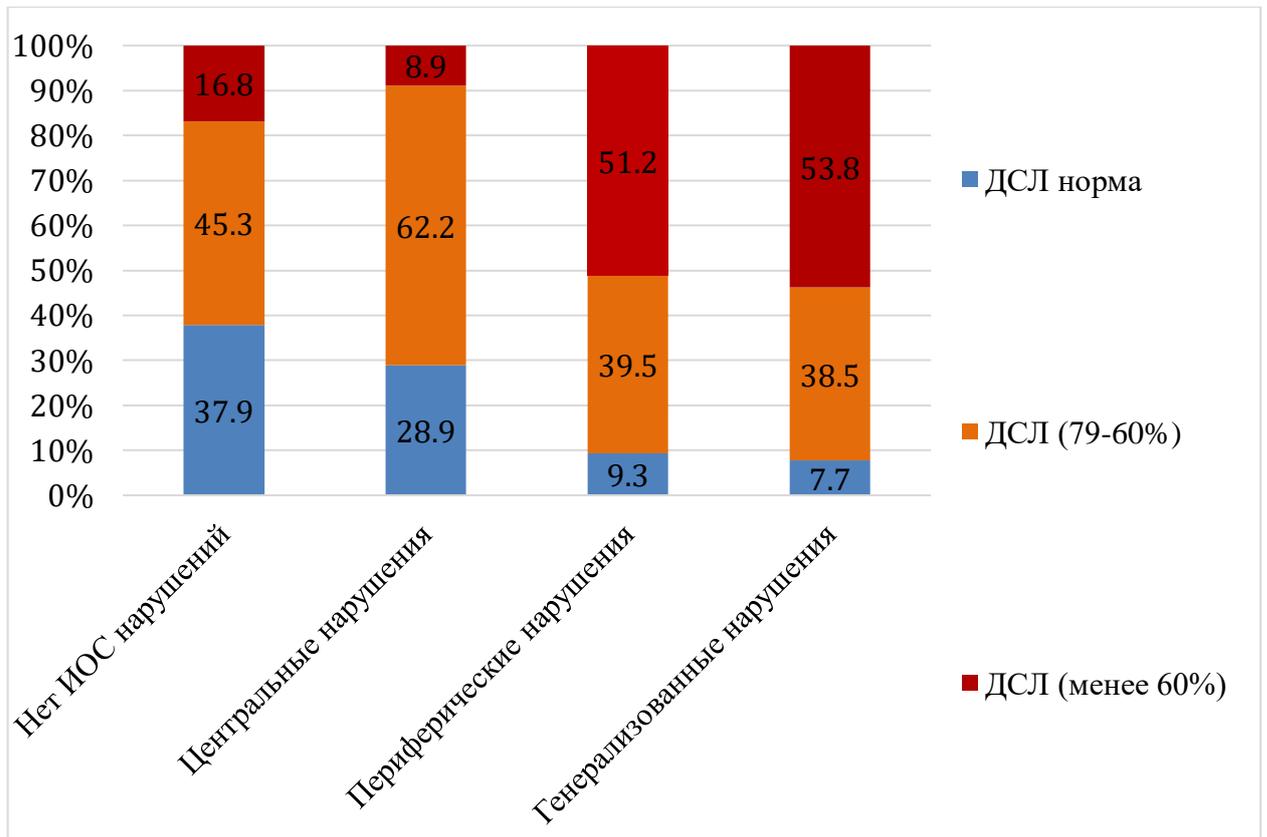


Рисунок 30 – Выраженность снижения ДСЛ при разных вариантах вентиляционных нарушений по данным ИОС, (n=293)

Примечание:  $p < 0,001$

Результаты оценки отклонений параметров ИОС в группе пациентов с нормальным состоянием легочного газообмена и снижением позволили выявить особенности осцилляторной механики в зависимости от состояния легочного газообмена. Большинство параметров ИОС существенно различались между группами: Zrs5, Rrs5, Rrs5-20, AX, Fres, ΔXrs5 были статистически значимо выше, а Xrs5 ниже в группе с нарушениями легочного газообмена ( $p < 0,001$ ). Не было обнаружено существенной разницы в группах пациентов в отношении Rrs20, показателя ИОС, характеризующего состояние центральных дыхательных путей ( $p = 0,137$ ) (таблица 27).

Таблица 27 - Показатели респираторной функции по данным ИОС в группах пациентов с нормальной и сниженной диффузионной способностью легких, (медиана (25-й, 75-й перцентили))

Параметры ИОС	ДСЛ норма (n = 87)	ДСЛ снижена (n = 202)	p-значение
Zrs5, %д.в.	100,0 (86,5; 119,5)	111,3 (94,3; 147,3)	< 0,001
Rrs5, %д.в.	96,3 (84,6; 115,3)	106,4 (91,4; 139,0)	0,006
R20, % д.в.	113,0 (97,8; 134,0)	119,3 (103,2; 140,9)	0,137
R5-R20, кПа/л/с	0,01 (-0,01; 0,03)	0,02 (0,00; 0,07)	0,003
Fres, Гц	9,2 (8,1; 10,8)	10,6 (8,7; 16,1)	< 0,001
AX, кПа/л	0,16 (0,10; 0,26)	0,23 (0,13; 0,67)	< 0,001
Xrs5, кПа	-0,08 (-0,11; -0,06)	-0,10 (-0,17; -0,07)	< 0,001
$\Delta Xrs5$ , кПа/л	0,08 (0,06; 0,10)	0,11 (0,07; 0,15)	< 0,001

Для определения взаимосвязей между параметрами импульсной осциллометрии и величинами ДСЛ при ТЛ был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 1.

Выявлена умеренная негативная связь между показателями легочного газообмена и параметрами ИОС: с частотной зависимостью резистанса (Rrs5-20), отражающей дистальную обструкцию и изменениями реактанса (Fres, AX,  $\Delta Xrs5$ ), характеризующими состояние респираторной зоны легких (таблица 28, рисунок 31). Сопротивление на частоте 20 Гц (Rrs20), отражающее состояние центральных отделов дыхательных путей, не показало значимых взаимосвязей с показателями легочного газообмена. Площадь реактанса AX также продемонстрировала умеренную негативную взаимосвязь с альвеолярным объемом (АО) (рисунок 31) и умеренную положительную взаимосвязь с объемом «воздушной ловушки» (ДООЕЛ). Взаимосвязь с трансфер-коэффициентом (ДСЛ/АО) была слабой для всех параметров.

Таблица 28 - Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену между параметрами импульсной осциллометрии и характеристиками легочного газообмена

Показатели	ДСЛ, ммоль/мин/ кПа	ДСЛ, % д.в.	ДСЛ/АО, ммоль/мин/ кПа	ДСЛ/А, % д.в.	АО, л	АО, % д.в.	ΔОЕЛ, л
Zrs5, кПа/л/с	-0,44*	-0,24*	0,18*	0,06	-0,53*	-0,28*	0,21*
Zrs5, % д.в.	-0,24*	-0,25*	0,17*	0,10	-0,31*	-0,34*	0,15*
Rrs5, кПа/л/с	-0,40*	-0,21*	0,17*	0,06	-0,49*	-0,24*	0,19*
Rrs5, % д.в.	-0,19*	-0,20*	0,16*	0,11	-0,25*	-0,29*	0,13*
Rrs20, кПа/л/с	-0,28*	-0,06	0,16*	0,01	-0,37*	-0,03	0,09
Rrs20, % д.в.	-0,02	-0,05	0,14*	0,03	-0,08	-0,07	0,01
Rrs5-20, кПа/л/с	-0,33*	-0,30*	0,08	0,12	-0,36*	-0,39*	0,25*
Xrs5, кПа/л/с	0,48*	0,32*	-0,19*	-0,09	0,59*	0,43*	-0,21*
ΔXrs5, кПа/л/с	-0,26*	-0,34*	0,23*	0,12*	-0,37*	-0,47*	0,14*
Fres, Гц	-0,44*	-0,35*	0,14*	0,12*	-0,51*	-0,47*	0,26*
АХ, кПа/л	-0,55*	-0,53*	0,01	-0,03	-0,57*	-0,57*	0,31*

Примечание: \* -  $p < 0,05$

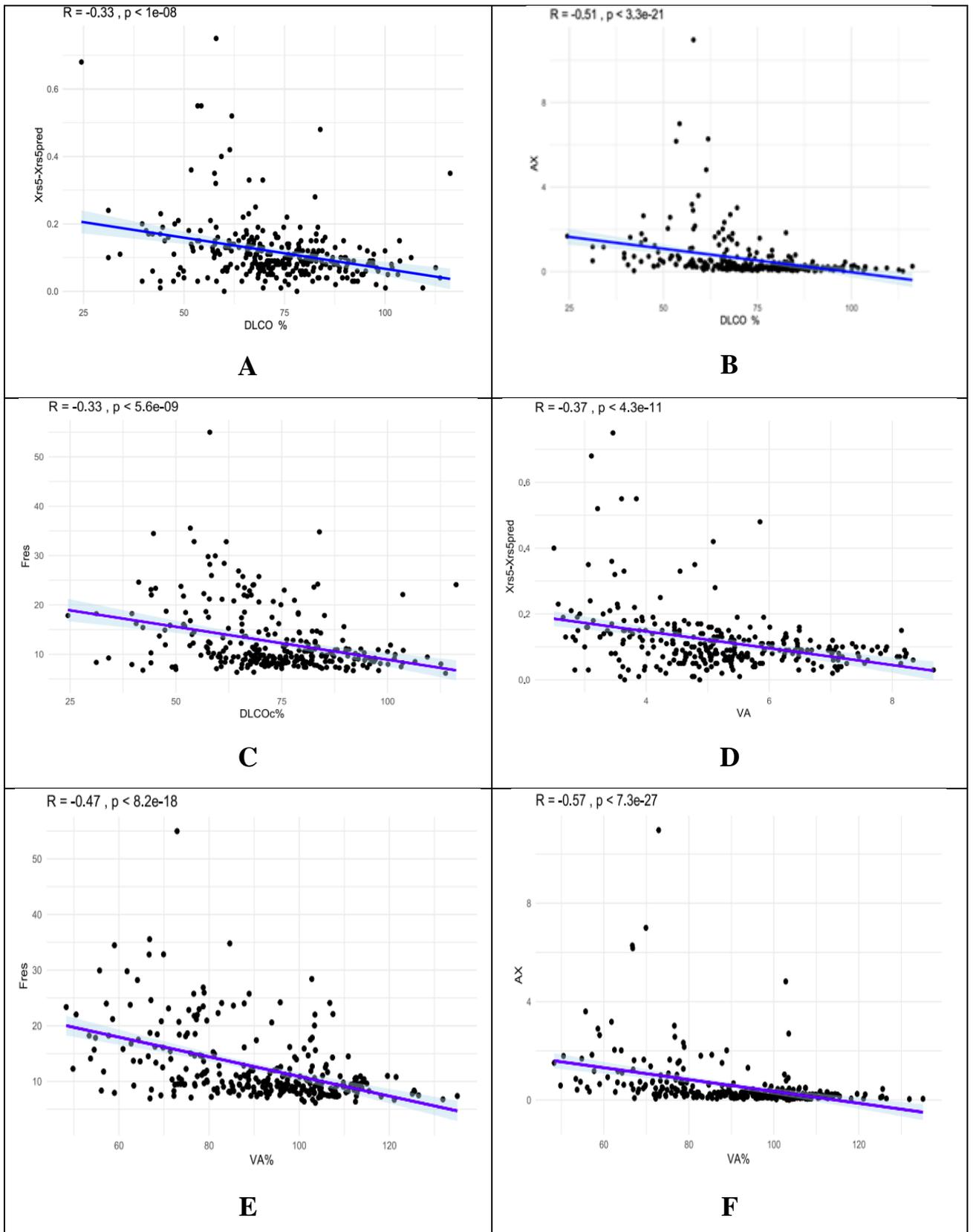


Рисунок 31 - Корреляционный анализ Спирмена между ДСЛ, %д.в. и А)  $\Delta X_{rs5}$  (кПа/л/с); В) АХ (кПа/л); С) Fres (Гц); корреляция с АО, % д.в., с D)  $\Delta X_{rs5}$  (кПа/л/с); Е) Fres (Гц); F) АХ (кПа/л).

Был проведен ROC-анализ для выявления возможностей метода ИОС в диагностике снижения легочного газообмена. С помощью ROC-анализа определялись чувствительность и специфичность каждого показателя ИОС в выявлении возможностей ИОС в диагностике снижения легочного газообмена. Пороговые значения для каждого параметра ИОС, чувствительность и специфичность, индекс Юдена, а также площадь под кривой ROC AUC (area under ROC) для каждого порогового значения представлены в таблице 29. Для определения точки отсечения использовалась максимальная сумма чувствительности и специфичности модели.

На первом этапе была изучена диагностическая эффективность параметров ИОС в установлении снижения ДСЛ. Резистанс на частоте 20 Гц показал неудовлетворительную прогностическую силу ( $AUC < 0,6$ ), в то время как модели с остальными изученными параметрами резистанса ( $Rrs5$ ,  $Rrs5-20$ ), общим дыхательным сопротивлением ( $Zrs5$ ), реактансом на частоте 5 Гц, резонансной частотой продемонстрировали среднюю прогностическую силу, но низкую чувствительность (таблица 29). Модель с площадью реактанса  $\Delta X$  показала хорошую прогностическую силу ( $AUC = 0,725$ ), но чувствительность также была не высокой (55,1 %).

Таблица 29 - Диагностическая эффективность параметров ИОС в выявлении снижения диффузионной способности легких

Параметры ИОС	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	p-значение	Индекс Юдена	AUC
$Zrs5$ , кПа/л/с	$>0,34$	54,2	65,9	$<0,001$	0,201	0,626
$Rrs5$ , кПа/л/с	$>0,45$	24,9	94,3	0,002	0,192	0,607
$Rrs5-20$ , кПа/л/с	$>0,036$	40,0	86,4	0,001	0,264	0,610
$Xrs5$ , кПа/л/с	$\leq -0,13$	39,5	86,4	$<0,001$	0,259	0,642
$\Delta Xrs5$ , кПа/л/с	$>0,10$	52,2	77,3	$<0,001$	0,295	0,643
$Fres$ , Гц	$>11,1$	46,3	84,1	$<0,001$	0,304	0,644
$\Delta X$ , кПа/л	$>0,29$	55,1	81,8	$<0,001$	0,369	0,725

С помощью ROC-анализа были выделены пороговые значения площади реактанса при разной степени снижения ДСЛ < 75% и 50% должной величины (рисунок 32). Пороговые значения площади АХ возрастали при снижении легочного газообмена (рисунок 32). При величине ДСЛ ниже нижней границы нормы пороговое значение АХ соответствовало верхней границе нормы этого параметра 0,29 кПа/л. При снижении ДСЛ менее 75 % должной пороговое значение АХ равно 0,30 кПа/л, а при снижении ДСЛ менее 50%, пороговое значение АХ равно 0,41 кПа/л. Однако наилучшее качество показала модель диагностики снижения ДСЛ < 50% должной с пороговым значением АХ > 0,41 кПа / л, при которой были высокие значения как чувствительности 86,7 %, так и специфичности – 74,9 %, а также индекса Юдена – 0,616, АUCдолж. – 0,840; p < 0,001).

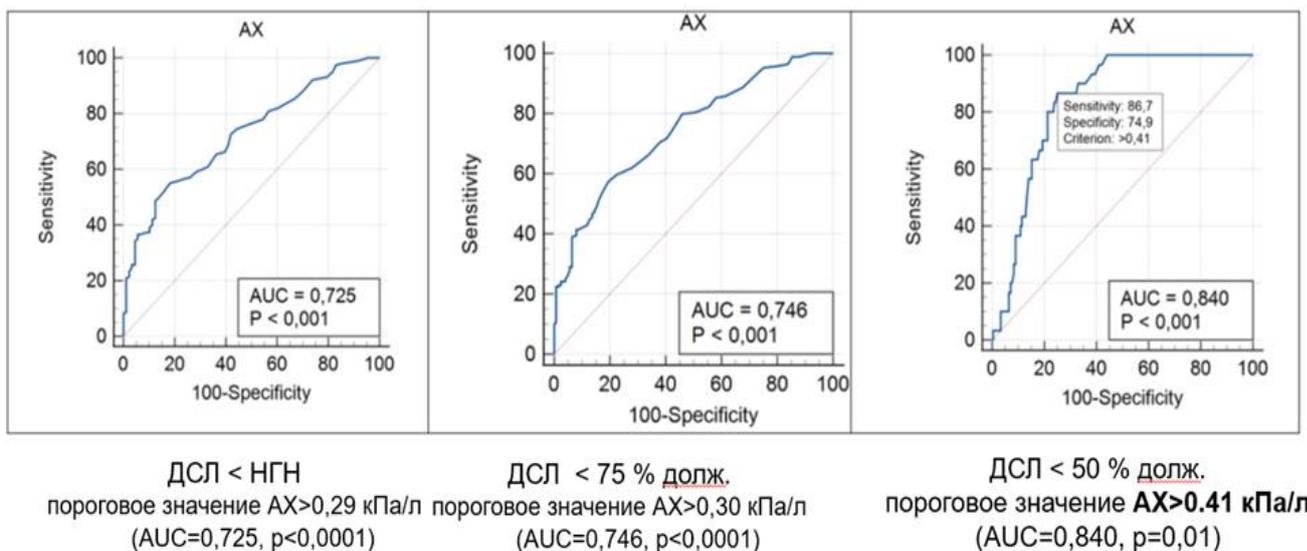


Рисунок 32 - ROC-кривые чувствительности и специфичности площади реактанса (АХ) в диагностике снижения легочного газообмена

Таким образом, метод диффузионной способности легких у больных туберкулезом легких взаимосвязан с изменением общего дыхательного сопротивления и его компонентов, характеризующих состояние дистальных дыхательных путей и респираторной зоны легких. У более чем половины пациентов с периферической обструкцией дыхательных путей и

генерализованными нарушениями осцилляторной механики (51,2% и 53,8% соответственно) была выявлена значительная степень снижения ДСЛ (менее 60%). Результаты показали, что импульсная осциллометрия может быть полезна для прогнозирования снижения ДСЛ у пациентов с ТЛ. У больных туберкулезом легких площадь реактанса является наиболее оптимальным параметром ИОС для косвенной оценки нарушений легочного газообмена. Изменение АХ взаимосвязано как с величиной ДСЛ, так и с изменением альвеолярного объема и объема «воздушной ловушки».

## Глава 6. СИНДРОМЫ НАРУШЕНИЙ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Для решения четвертой задачи и определения ведущих причин нарушения снижения ДСЛ был проведен анализ показателей легочного газообмена с целью выявления ключевых параметров, влияющих на состояние легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких.

Корреляционный анализ между ДСЛ и другими параметрами исследования легочного газообмена показал умеренные положительные взаимосвязи ДСЛ с альвеолярным объемом ( $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ), коэффициентом переноса (ДСЛ/АО), отражающим измерение постоянной скорости поглощения СО альвеолами во время задержки дыхания ( $r=0,33$ ,  $p<0,001$ ), а также умеренные отрицательные взаимосвязи с объемом «воздушной ловушки» - ΔОЕЛ ( $r=0,37$ ,  $p<0,001$ ) (таблица 30).

Таблица 30 - Коэффициенты корреляции по Спирмену между ДСЛ и параметрами легочного газообмена

Параметры легочного газообмена	ДСЛ, %д.в.	АО, %д.в.	ДСЛ/АО, %д.в.
ДСЛ, % д.в.	-	0,690	0,334
ДСЛ/АО, % д.в.	0,334	-0,373	-
АО, % д.в.	0,690	-	-0,373
Объём воздушной ловушки, л	-0,374	-0,455	0,065

Анализируя роль альвеолярного объема в снижение ДСЛ, было установлено, что при снижении альвеолярного объема статистически значимо снижается показатель ДСЛ, а также увеличивается показатель, характеризующий объем «воздушной ловушки» (таблица 31).

Таблица 31 - Сравнительная характеристика параметров легочного газообмена в зависимости от величины АО (n=462), Медиана (25-й, 75-й перцентили

Параметры легочного газообмена	ДСЛ снижена (n=462)			р - значение
	АО норма (n=292)	АО снижен умеренно (79-60%) (n=136)	АО снижен значительно (менее 60%) (n=34)	
ДСЛ, % д.в.	69,5 (63,7; 74,6)	55,9 (49,8; 62,6)	43,1 30,3 46,6	< 0,001
ДСЛ/АО, % д.в.	72,2 (65,9; 78,7)	78,1 (71,6; 87,2)	76,5 (60,9; 85,5)	=0,002
Объём воздушной ловушки, л	0,48 (0,25; 0,72)	0,78 (0,38; 1,24)	0,73 (0,39; 1,42)	< 0,001

Было установлено, что при нормальном значении альвеолярного объема снижение ДСЛ обусловлено уменьшением ДСЛ/АО вследствие повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (таблица 32). Трансфер-коэффициент увеличивается нелинейно по мере снижения АО (таблица 32), и "нормальный" диапазон ДСЛ/АО постепенно теряет смысл и силу корреляционных взаимосвязей при дальнейшем снижении АО и ДСЛ. Поэтому при низком значении АО даже при "нормальном" значении ДСЛ/АО имеет место повреждение альвеол и капилляров, а также дополнительным фактором является снижение поверхности газообмена.

Таблица 32 - Коэффициенты корреляции по Спирмену параметров импульсной ДСЛ при разном состоянии альвеолярного объема

Параметры легочного газообмена	ДСЛ снижена (n=462)		
	АО норма (n=292)	АО снижен умеренно (79-60%) (n=136)	АО снижен значительно (менее 60%) (n=34)
ДСЛ, % д.в.	0,36*	0,54*	0,35*
ДСЛ/АО, % д.в.	-0,44*	0,08	0,03
Объём воздушной ловушки, л	-0,34*	-0,31*	-0,33*

Примечание: \*p<0,05.

Объем «воздушной ловушки» ΔОЕЛ продемонстрировал умеренные отрицательные корреляции с показателем ДСЛ ( $r=-0,37$ ,  $p<0,001$  (табл. 1). Также было установлено, что по мере снижения легочного газообмена происходит увеличения «воздушной ловушки» ΔОЕЛ (таблица 33).

Таблица 33 - Характеристика воздушной ловушки при разной степени снижения ДСЛ (n=462) Медиана (25-й, 75-й перцентили)

Параметры	ДСЛ снижена (n=462)			p - значение
	Умеренно (79-60%) (n=295)	Значительно (60-40%) (n=148)	Резко (менее 40%) (n=19)	
Объем воздушной ловушки, л	0,47 (0,25; 0,73)	0,72 (0,32; 1,23)	0,81 (0,42; 1,25)	< 0,001

На основе полученных результатов и опыта М.Ю. Каменевой, которая в своем исследовании подробно рассмотрела причины снижения ДСЛ и выделила синдромы нарушения легочного газообмена у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, были выделены ключевые параметры, влияющие на величину ДСЛ: ΔОЕЛ, ДСЛ/АО и АО [17, 18]. Поскольку ДСЛ/АО теряет свою ценность при снижении АО, то при формировании основных причин нарушения легочного газообмена были использованы параметры, значительно влияющие на ДСЛ. Сформированные синдромы представлены в таблице 34.

У трети 32,7% случаев со специфическими изменениями встречался синдром «повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны» («повреждения АКМ») и в 30,7% случаев синдром «воздушной ловушки». У четверти встречался синдром, «смешанных нарушений» ДСЛ и реже всего синдром «сокращения поверхности газообмена» (25,1 и 11,5 % соответственно), но именно при этих вариантах снижение ДСЛ было значительной степени тяжести по градации снижения ДСЛ (таблица 34).

В группе пациентов с повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны показатели проходимости дыхательных путей и легочные объемы были в пределах нормальных значений, при этом наблюдалось снижение легочного газообмена в градации легких нарушений. Коэффициент переноса ДСЛ/АО в этой группе оказался самым низким, и являлся истинной причиной нарушения легочного газообмена, поэтому снижение ДСЛ при этом синдроме вызвано снижением скорости газообмена и повреждением альвеол и капилляров (таблица 34).

Синдром «воздушной ловушки» характеризовался умеренным снижением медианы величины легочного газообмена. Было отмечено повышение ООЛ и объема «воздушной ловушки». Нарушения ДСЛ при этом синдроме вызвано как диффузным повреждением альвеол и капилляров, так и повышением невентилируемого объема легких - наличием «воздушных ловушек» (таблица 34).

У пациентов с преобладанием синдрома «сокращения поверхности газообмена» наблюдалось значительное снижение медианы параметров легочного газообмена и легочных объемов, что указывает на изменение эластичных свойств легких с формированием рестриктивных нарушений. Поэтому ведущими причинами снижения легочного газообмена в данной группе является диффузное повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, а также сокращение поверхности газообмена (таблица 34).

При синдроме – «смешанных повреждений» легочного газообмена медиана параметров ДСЛ относилось к значительной степени тяжести снижения и была самой низкой среди выделенных синдромов. Было отмечено снижение легочных объемов: ЖЕЛ, АО и ОЕЛ, а также повышение ООЛ в составе ОЕЛ и «воздушной ловушки». Поэтому причины нарушений ДСЛ при этом синдроме обусловлены диффузным повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, сокращением поверхности газообмена и увеличением объема «воздушных ловушек» (таблица 34).

Таблица 34 - Клинико-функциональная характеристика пациентов с разными синдромами снижения ДСЛ, (n=462) Медиана (25-й, 75-й перцентили)

Параметры	ДСЛ снижена			
	АО норма		АО снижен	
	ОЕЛ норма	ОЕЛ повышена	ОЕЛ норма	ОЕЛ повышена
	Синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны n=151 (32,7%)	Синдром «воздушной ловушки» n=142 (30,7%)	Синдром сокращения поверхности газообмена n=54 (11,5%)	Синдром смешанных нарушений n=116 (25,1%)
ЖЕЛ, % д.в.	100,6 (90,6; 110,5)	100,5 (91,6; 109,2)	72,1 (62,8; 78,3)	69,9 (58,3; 78,6)
ОФВ <sub>1</sub> , % д.в.	96,9 (88,3; 106,1)	92,4 (80,1; 106,1)	70,1 (57,9; 76,8)	54,7 (44,1; 68,4)
СОС <sub>25-75</sub> , % д.в.	77,9 (58,5; 93,4)	66,6 (48,1; 83,6)	45,8 (28,8; 62,3)	24,0 (17,2; 42,4)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	82,9 (78,8; 87,3)	78,6 (73,0; 85,0)	78,7 (72,3; 85,6)	71,8 (64,4; 77,9)
ОЕЛ, % д.в.	107,8 (100,3; 114,3)	111,8 (105,3; 119,1)	80,6 (71,7; 85,4)	90,1 (82,6; 98,1)
ООЛ, % д.в.	121,8 (108,5; 137,0)	142,8 (127,0; 158,9)	100,4 (87,3; 120,7)	142,5 (119,0; 164,9)
ВГО, % д.в.	112,4 (99,8; 122,8)	123,6 (110,3; 135,0)	89,2 (78,3; 98,6)	108,5 (92,1; 125,0)
ДСЛ, % д.в.	70,1 (64,4; 74,5)	67,8 (62,4; 73,6)	56,2 (48,8; 65,6)	52,6 (45,4; 59,4)
ДСЛ <sub>НЬ</sub> , % д.в.	71,6 (66,9; 75,4)	68,4 (63,6; 75,2)	58,9 (49,9; 67,4)	55,4 (47,8; 61,5)
ДСЛ/АО, % д.в.	71,7 (65,2; 76,9)	72,2 (66,1; 79,1)	77,7 (72,1; 88,7)	78,1 (70,3; 86,1)
ДСЛ <sub>НЬ</sub> /АО, % д.в.	72,8 (66,9; 78,8)	73,9 (67,7; 79,9)	81,2 (74,1; 89,0)	82,0 (73,4; 89,9)
АО, % д.в.	97,9 (90,6; 104,4)	92,1 (87,4; 98,6)	73,1 (63,9; 77,8)	68,4 (61,1; 73,7)
Объем воздушной ловушки, л	0,26 (0,09; 0,38)	0,73 (0,58; 0,98)	0,23 (0,1; 0,39)	0,95 (0,67; 1,42)

Примечание: Красным шрифтом выделены значения, отличающиеся от нормы

Параметры	p-значение
ЖЕЛ, % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,817, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> =0,820
ОФВ <sub>1</sub> , % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,006, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> <0,001
СОС <sub>25-75</sub> , % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> <0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	p=0,003 p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> =0,012, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> =0,961, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> <0,001
ОЕЛ, % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> <0,001
ООЛ, % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> =0,812, p <sub>3-4</sub> <0,001
ВГО, % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> =0,084, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> <0,001
ДСЛ, % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,020, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> =0,042
ДСЛ <sub>нб</sub> , % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,006, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> =0,103
Параметры	p-значение
ДСЛ/АО, % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,424, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> =0,125
ДСЛ <sub>нб</sub> /АО, % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,588, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> =0,902
АО, % д.в.	p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> =0,001
Объем воздушной ловушки, л	p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> =0,182, p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> <0,001

Более чем у половины больных (56,4%) без вентиляционных нарушений снижение легочного газообмена было обусловлено повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, реже встречался синдром «воздушной ловушки» (38,6%). При обструктивном варианте наиболее часто встречались смешанные нарушения (39,3%) и синдром «воздушной ловушки» (36,9%). Рестриктивному варианту

нарушений закономерно чаще всего сопутствовал синдром «сокращения поверхности газообмена» (64,1%), а смешанному варианту вентиляционных нарушений синдром «смешанных нарушений» легочного газообмена (67,3%), однако синдром «сокращения поверхности газообмена» также встречался достаточно часто (32,7%) (рисунок 33).

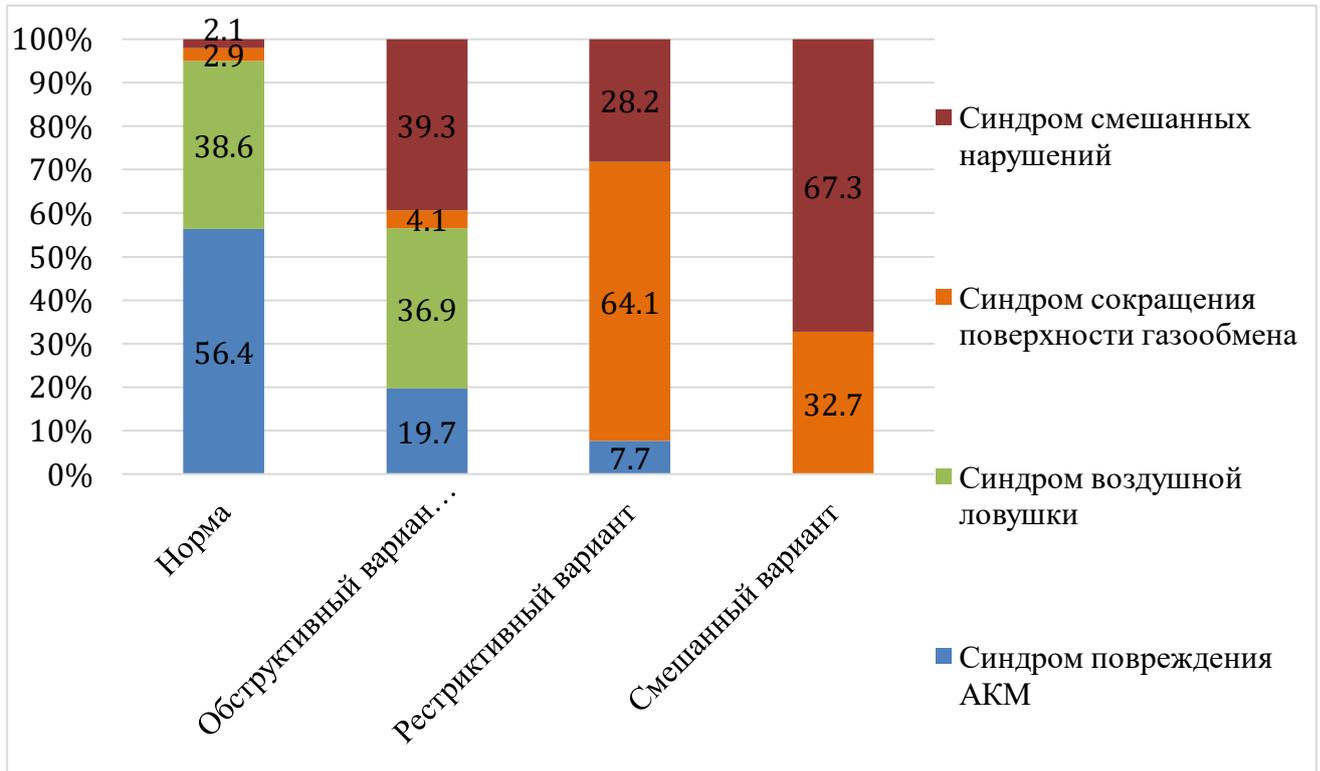


Рисунок 33 - Распределение синдромов нарушения легочного газообмена при различных вариантах нарушения механики дыхания (n=462)

Примечание:  $p < 0,001$

Таким образом наиболее тяжелым нарушениям легочного газообмена при туберкулезе легких соответствуют синдром «сокращения поверхности газообмена» и синдром «смешанных нарушений», эти причины наиболее характерны для пациентов с фиброзно-кавернозным и диссеминированным туберкулезом легких.

Характеристика пациентов при разных синдромах нарушения легочного газообмена представлена в таблице 8. В группах с наиболее «тяжелыми» синдромами снижения ДСЛ – «сокращения поверхности газообмена» и

«смешанном» было зафиксировано преобладание бактериовыделения с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (таблица 35).

Таблица 35 – Характеристика пациентов при разных синдромах нарушения легочного газообмена

Параметры	Синдром «повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны» (n=151)	Синдром «воздушной ловушки» (n=142)	Синдром «сокращения поверхности газообмена» (n=54)	Синдром «смешанных нарушений» (n=116)	p - значение
Мужчины/ женщины, n (%)	29 (19,2) /122 (80,8)	68 (47,9)/ 74 (52,1)	23 (42,6)/ 31 (57,4)	60 (51,7)/ 56 (48,3)	< 0,01
Возраст, годы	29 (24,0; 33,0)	30 (25,0; 38,0)	31 (25,0; 40,0)	35 (28,5; 43,5)	<0,001
Рост	1,68 (1,62; 1,76)	1,7 (1,64; 1,76)	1,72 (1,64; 1,8)	1,7 (1,63; 1,78)	<0,001
ИМТ	20,8 (18,9; 22,5)	20,7 (18,9; 22,6)	19,9 (17,8; 22,6)	20,8 (19,0; 22,9)	=0,706
Не курят/ Курят/Курили в прошлом, n (%)	0 -70 (46,4) 1 – 60 (39,7) 2 – 21 (13,9)	0 -55 (38,7) 1 – 66 (46,5) 2 – 21 (14,8)	0 -30 (55,6) 1 – 17 (31,5) 2 – 7 (12,9)	0 -53 (45,6) 1 – 46 (39,7) 2 – 17 (14,7)	pH-K = 0,17 pH-Э= 0,77 pK-Э = 0,95
Индекс пачка/годы	0,75 (0,0; 5,0)	2,3 (0,0; 6,6)	0,0 (0,0; 4,0)	0,9 (0,0; 6,0)	=0,138
МБТ(-) / МБТ(+)	68 (45,1)/ 82 (54,9)	58 (40,8)/ 84 (59,2)	17 (32,1)/ 36 (67,9)	28 (24,1)/ 88 (75,9)	< 0,001
ЛЧ / МЛУ+ШЛУ	65 (43,1)/ 90 (56,9)	63 (44,4)/ 79 (55,6)	15 (28,3)/ 38 (71,7)	24 (20,7)/ 92 (79,3)	< 0,001

На рисунке 34 продемонстрированы причины нарушения ДСЛ при разных клинических формах специфического процесса. В половине процентов случаев при: в 53,2% при инфильтративной форме, в 47,5% при туберкулемах и в 50,9% при кавернозном туберкулезе нарушения легочного газообмена обусловлены повреждением АКМ. У трети пациентов при этих формах причиной являлся синдром «воздушной ловушки» (33,8%, 41,3% и 33,9%), другие синдромы нарушения легочного газообмена встречались реже. Основной причиной снижения ДСЛ в 48,2% случаев при диссеминированном туберкулезе являлось повышение объема «воздушной ловушки», другие синдромы встречались реже. Снижение

легочного газообмена при ФКТ в половине случаев (43,8%) объяснялось «смешанными причинами» нарушений ДСЛ.

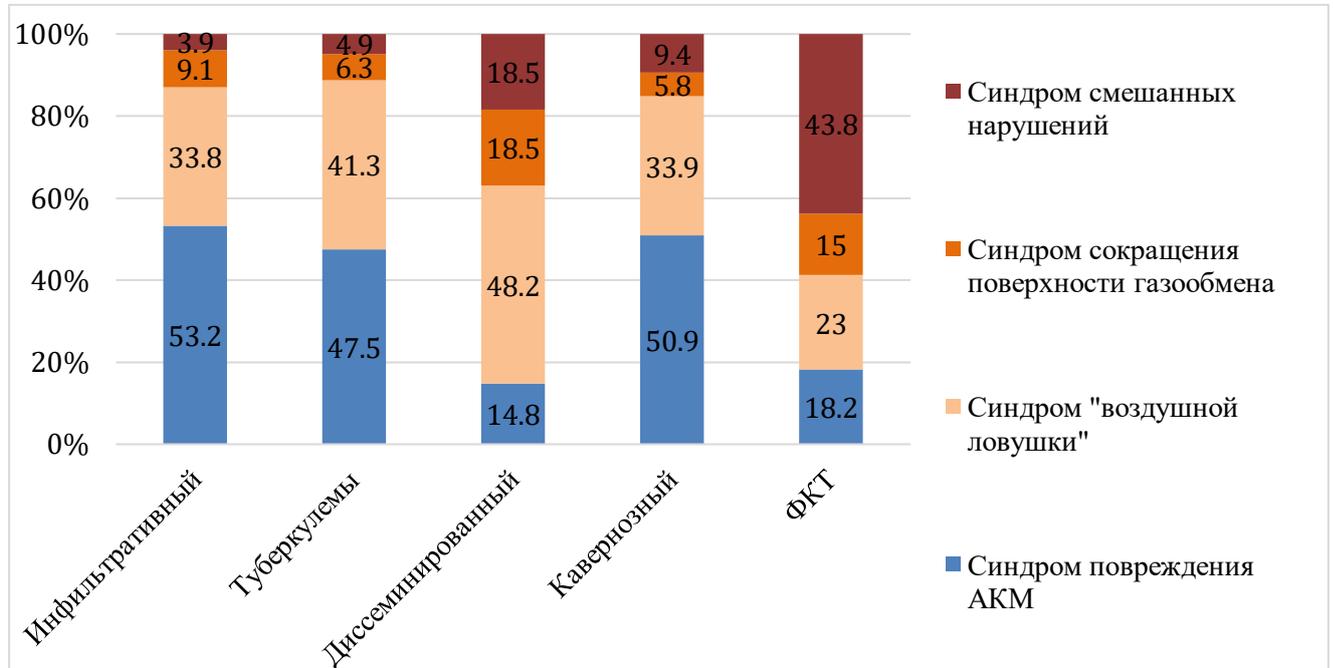


Рисунок 34 - Распределение синдромов нарушения легочного газообмена при различных клинических формах ТЛ (n=462)

Примечание:  $p < 0,01$ ,  $r_{IT-ДТ} = 0,17$ ,  $r_{IT-ТЛ} = 0,71$ ,  $r_{IT-КТ} = 0,55$ ,  $r_{IT-ФКТ} < 0,01$ ,  $r_{ДТ-ТЛ} = 0,19$ ,  $r_{ДТ-КТ} = 0,44$ ,  $r_{ДТ-ФКТ} = 0,02$ ,  $r_{ТЛ-КТ} = 0,69$ ,  $r_{ТЛ-ФКТ} < 0,01$ ,  $r_{КТ-ФКТ} < 0,01$ .

При анализе клинической симптоматики разных синдромов нарушения легочного газообмена были выявлены статистически значимые различия в тяжести клинической картины (таблица 36). В группе пациентов с наиболее «тяжелыми» синдромами снижения ДСЛ – «сокращения поверхности газообмена» и «смешанном» чаще наблюдался кашель, в то время как у половины пациентов с синдромом повреждения АКМ и синдромом «воздушной ловушки» (51,8% и 47,0% соответственно) кашель отсутствовал. Также в этих группах значительно чаще определялись высокие подъёмы температуры, фебрильная лихорадка встречалась одинаково у 31,1% пациентов, против 17,5% и 16,2% случаев при синдроме повреждения АКМ и синдроме «воздушной ловушки». Частота таких симптомов, как одышка, потливость и потеря веса, также была статистически значимо выше

при тяжелых синдромах снижения ДСЛ, где показатель ДСЛ по градации нарушений был значительно снижен (менее 60%). В результате группы значительно различались по суммарному показателю индекса проявления клинических симптомов, оцененной по шкале И.А. Волчегорского (таблица 36).

По группам синдромов не было обнаружено статистически значимых различий в клинических симптомах, таких как кровохарканье, слабость и боль в грудной клетке, а также изменений маркеров воспалительного процесса (таблица 36).

Таблица 36 - Клиническая симптоматика при различных синдромах нарушения легочного газообмена, n(%)

Параметры	Синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (n=151)	Синдром неравномерности вентиляции (n=142)	Синдром сокращения поверхности газообмена (n=54)	Синдром смешанных нарушений (n=116)
Кашель	Нет – 59 (51,8%) Сухой – 41 (35,9%) Слизисто-гнойная мокрота – 10 (8,8%) Гнойная мокрота – 4 (3,6%)	Нет – 55 (47,0%) Сухой – 44 (37,6%) Слизисто-гнойная мокрота – 13 (11,1%) Гнойная мокрота – 5 (4,3%)	Нет – 16 (35,6%) Сухой – 13 (28,9%) Слизисто-гнойная мокрота – 8 (17,8%) Гнойная мокрота – 8 (17,8%)	Нет – 18 (20%) Сухой – 39 (43,3%) Слизисто-гнойная мокрота – 24 (26,7%) Гнойная мокрота – 9 (10%)
Кровохарканье	Нет – 103 (90,4%) Прожилки крови – 9 (7,9%) Кровотечение – 2 (1,7%)	Нет – 99 (84,6%) Прожилки крови – 13 (11,1%) Кровотечение – 5 (4,3%)	Нет – 34 (76,6%) Прожилки крови – 9 (20%) Кровотечение – 2 (4,4%)	Нет – 68 (75,6%) Прожилки крови – 20 (22,2%) Кровотечение – 2 (2,2%)
Температура	Нормальная (до 36,9°C) – 73 (64,1%) Субфебрильная (до 37,9°C) – 21 (18,4%) Фебрильная (от 38°C) – 20 (17,5%)	Нормальная (до 36,9°C) – 73 (62,4%) Субфебрильная (до 37,9°C) – 25 (21,5%) Фебрильная (от 38°C) – 19 (16,2%)	Нормальная (до 36,9°C) – 21 (46,7%) Субфебрильная (до 37,9°C) – 10 (22,2%) Фебрильная (от 38°C) – 14 (31,1%)	Нормальная (до 36,9°C) – 38 (42,2%) Субфебрильная (до 37,9°C) – 24 (26,7%) Фебрильная (от 38°C) – 28 (31,1%)
Потливость	Нет – 77 (67,5%) Незначительная – 30 (26,3%) Постоянная – 7 (6,2%)	Нет – 82 (70,1%) Незначительная – 24 (20,5%) Постоянная – 11 (9,4%)	Нет – 24 (53,3%) Незначительная – 10 (22,2%) Постоянная – 11 (24,5%)	Нет – 44 (48,9%) Незначительная – 32 (35,6%) Постоянная – 14 (15,5%)

Параметры	Синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (n=151)	Синдром неравномерности вентиляции (n=142)	Синдром сокращения поверхности газообмена (n=54)	Синдром смешанных нарушений (n=116)
Потеря веса	Нет – 84 (73,7%) До 5 кг – 14 (12,3%) 6-10 кг – 10 (8,8%) 10 кг и более – 6 (5,2%)	Нет – 80 (68,4%) До 5 кг – 21 (17,9%) 6-10 кг – 13 (11,1%) 10 кг и более – 3 (2,6%)	Нет – 21 (46,7%) До 5 кг – 14 (31,1%) 6-10 кг – 3 (6,7%) 10 кг и более – 7 (15,5%)	Нет – 47 (52,2%) До 5 кг – 13 (14,4%) 6-10 кг – 22 (24,4%) 10 кг и более – 8 (8,0%)
Боль в грудной клетке	Нет – 78 (68,4%) Есть – 36 (31,6%)	Нет – 92 (78,6%) Есть – 25 (21,4%)	Нет – 31 (68,9%) Есть – 14 (31,1%)	Нет – 60 (66,7%) Есть – 30 (33,3%)
Одышка	Нет – 100 (87,7%) Только при физической нагрузке – 12 (10,5%) В покое – 2 (1,8%)	Нет – 87 (74,4%) Только при физической нагрузке – 23 (19,6%) В покое – 7 (6,0%)	Нет – 20 (44,4%) Только при физической нагрузке – 11 (24,5%) В покое – 14 (31,1%)	Нет – 50 (55,6%) Только при физической нагрузке – 31 (34,4%) В покое – 9 (10,0%)
Слабость	Нет – 65 (57,0%) Незначительная – 34 (29,8%) Выраженная – 15 (13,2%)	Нет – 68 (58,1%) Незначительная – 37 (31,6%) Выраженная – 22 (10,3%)	Нет – 20 (44,4%) Незначительная – 13 (28,9%) Выраженная – 12 (26,7%)	Нет – 37 (41,1%) Незначительная – 39 (43,3%) Выраженная – 14 (15,6%)
Суммарный показатель симптомов	3,0 (0,0; 5,0)	2,0 (0,0; 6,0)	6,0 (2,0; 9,0)	6,0 (3,0; 8,0)
Параметры	Синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (n=151)	Синдром неравномерности вентиляции (n=142)	Синдром сокращения поверхности газообмена (n=54)	Синдром смешанных нарушений (n=116)
СОЭ, мм/час	12,0 (6,5; 20,5)	12,0 (6,0; 22,0)	14,5 (10,0; 25,0)	19,5 (7,0; 28,0)
Лимфоциты, %	34,0 (28,0; 42,0)	30,0 (23,5; 38,0)	32,0 (24,5; 40,0)	29,0 (21,0; 36,0)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,2 (5,0; 7,6)	6,6 (5,1; 8,2)	6,8 (5,6; 8,3)	7,5 (6,5; 9,5)
Параметры		p-значение		
Кашель		p < 0,05 p1-2=0,87, p1-3=0,004, p1-4<0,001, p2-3=0,017, p2-4<0,001, p3-4=0,073		
Кровохарканье		p > 0,05 p1-2=0,358, p1-3=0,051, p1-4=0,013, p2-3=0,329, p2-4=0,078, p3-4=0,752		

Параметры	p-значение
Температура	$p < 0,05$ $p_{1-2}=0,845, p_{1-3}=0,097, p_{1-4}=0,007, p_{2-3}=0,085,$ $p_{2-4}=0,009, p_{3-4}=0,830$
Потливость	$p < 0,05$ $p_{1-2}=0,432, p_{1-3}=0,004, p_{1-4}=0,012,$ $p_{2-3}=0,032, p_{2-4}=0,008$ $p_{3-4}=0,210$
Потеря веса	$p < 0,05$ $p_{1-2}=0,415, p_{1-3}=0,002, p_{1-4}=0,005, p_{2-3}=0,002,$ $p_{2-4}=0,008, p_{3-4}=0,013$
Боль в грудной клетке	$p > 0,05$ $p_{1-2}=0,107, p_{1-3}=1, p_{1-4}=0,908, p_{2-3}=0,273, p_{2-4}=0,076,$ $p_{3-4}=0,948$
Одышка	$p < 0,001$ $p_{1-2}<0,001, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}<0,001,$ $p_{2-4}<0,001, p_{3-4}<0,001$
Слабость	$p > 0,05$ $p_{1-2}=0,663, p_{1-3}=0,109, p_{1-4}=0,07, p_{2-3}=0,366,$ $p_{2-4}=0,09, p_{3-4}=0,163$
Суммарный показатель симптомов	$p < 0,001$ $p_{1-2}=0,567, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}<0,001,$ $p_{2-4}<0,001, p_{3-4}=0,998$
СОЭ, мм/час	$p=0,087$ $p_{1-2}=0,871, p_{1-3}=0,233, p_{1-4}=0,018, p_{2-3}=0,286,$ $p_{2-4}=0,096, p_{3-4}=0,062$
Лимфоциты, %	$p=0,052$ $p_{1-2}=0,007, p_{1-3}=0,245, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}=0,466,$ $p_{2-4}<0,001, p_{3-4}=0,226$
Лейкоциты, $10^9/л$	$p=0,251$ $p_{1-2}=0,134, p_{1-3}=0,054, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}=0,455,$ $p_{2-4}<0,001, p_{3-4}=0,028$

Был проведен анализ отклонений основных параметров ИОС в группах пациентов с разными причинами снижения ДСЛ (таблица 37). Большинство параметров ИОС существенно различались между группами, однако значительная разница наблюдалась только в отношении показателей ИОС, характеризующих состояние респираторной зоны Rrs5-20, AX, Fres,  $\Delta Xrs5$ , Xrs5 ( $p < 0,001$ ). (таблица 37). Площадь реактанса AX статистически значимо различалась по группам и была повышена в группах со значительным снижением ДСЛ (менее 60%) – при синдроме «сокращения поверхности газообмена» и синдроме «смешанных нарушений».

Таблица 37 - Показатели осцилляторной механики различных синдромах нарушения легочного газообмена, (n=205) Медиана (25-й, 75-й перцентили)

Параметры	Синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны n=57(27,8%)	Синдром «воздушной ловушки» n=63(30,7%)	Синдром сокращения поверхности газообмена n=38(18,5%)	Синдром смешанных нарушений n=47(23%)	р - значение
Zrs5, кПа/л/с	0,36 (0,3; 0,44)	0,34 (0,29; 0,47)	0,37 (0,3; 0,5)	0,45 (0,31; 0,59)	=0,003
Zrs5, % д.в.	108,5 (94,3; 131,4)	107,1 (86,1; 134,3)	114,4 (105,6; 150,0)	138,9 (105,0; 171,6)	=0,003
Rrs5, кПа/л/с	0,35 (0,29; 0,41)	0,32 (0,28; 0,44)	0,34 (0,29; 0,45)	0,40 (0,30; 0,51)	=0,015
Rrs5, % д.в.	104,9 (91,4; 122,9)	100,0 (81,5; 128,6)	110,4 (97,4; 136,9)	134,2 (97,4; 161,7)	=0,008
Rrs20, кПа/л/с	0,34 (0,3; 0,4)	0,31 (0,26; 0,40)	0,31 (0,27; 0,36)	0,31 (0,28; 0,39)	=0,994
Rrs20, % д.в.	124,1 (111,1; 141,9)	118,2 (100,0; 141,4)	116,3 (100,8; 131,0)	121,7 (100,0; 137,9)	=0,381
Rrs5-20, кПа/л/с	0,01 (-0,01; 0,03)	0,01 (-0,01; 0,04)	0,04 (0,01; 0,12)	0,07 (0,02; 0,13)	< 0,001
Xrs5, кПа/л/с	-0,1 (-0,13; -0,07)	-0,09 (-0,13; -0,07)	-0,14 (-0,19; -0,10)	-0,17 (-0,22; -0,09)	< 0,001
$\Delta Xrs5$ , кПа/л/с	0,08 (0,07; 0,13)	0,08 (0,06; 0,12)	0,14 (0,12; 0,17)	0,15 (0,09; 0,19)	< 0,001
Fres, Гц	9,5 (8,3; 11,3)	9,5 (8,3; 12,8)	13,7 (10,0; 21,0)	16,8 (11,5; 22,0)	< 0,001
АХ, кПа/л	0,19 (0,12; 0,3)	0,19 (0,12; 0,31)	0,45 (0,21; 0,98)	0,74 (0,23; 1,62)	< 0,001
Параметры	р - значение				
Zrs5, кПа/л/с	$p=0,0026$ $p_{1-2}=0,453$ , $p_{1-3}=0,070$ , $p_{1-4}<0,001$ , $p_{2-3}=0,272$ , $p_{2-4}=0,005$ , $p_{3-4}=0,125$				
Zrs5, % д.в.	$p=0,0026$ $p_{1-2}=0,734$ , $p_{1-3}=0,014$ , $p_{1-4}<0,001$ , $p_{2-3}=0,036$ , $p_{2-4}=0,001$ , $p_{3-4}=0,212$				
Rrs5, кПа/л/с	$p=0,0153$ $p_{1-2}=0,502$ , $p_{1-3}=0,157$ , $p_{1-4}<0,001$ , $p_{2-3}=0,394$ , $p_{2-4}=0,011$ , $p_{3-4}=0,124$				
Rrs5, % д.в.	$p=0,008$ $p_{1-2}=0,701$ , $p_{1-3}=0,089$ , $p_{1-4}=0,003$ , $p_{2-3}=0,110$ , $p_{2-4}=0,004$ , $p_{3-4}=0,256$				
Rrs20, кПа/л/с	$p=0,994$ $p_{1-2}=0,904$ , $p_{1-3}=0,417$ , $p_{1-4}=0,982$ , $p_{2-3}=0,355$ , $p_{2-4}=0,968$ , $p_{3-4}=0,355$				

Параметры	p - значение
Rrs20, % д.в.	$p=0,381$ $p_{1-2}=0,355, p_{1-3}=0,220, p_{1-4}=0,308, p_{2-3}=0,686,$ $p_{2-4}=0,974, p_{3-4}=0,758$
Rrs5-20, кПа/л/с	$p<0,001$ $p_{1-2}=0,467, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}=0,008,$ $p_{2-4}<0,001, p_{3-4}=0,147$
Xrs5, кПа/л/с	$p<0,001$ $p_{1-2}=0,297, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}=0,003,$ $p_{2-4}<0,001, p_{3-4}=0,413$
$\Delta Xrs5$ , кПа/л/с	$p<0,001$ $p_{1-2}=0,794, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}<0,001,$ $p_{2-4}<0,001, p_{3-4}=0,829$
Fres, Гц	$p<0,001$ $p_{1-2}=0,244, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}<0,001,$ $p_{2-4}<0,001, p_{3-4}=0,225$
АХ, кПа/л	$p<0,001$ $p_{1-2}=0,307, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}<0,001,$ $p_{2-4}<0,001, p_{3-4}=0,226$

Для установления роли объема поражения и зоны деструкции в развитии того или иного синдрома снижения легочного газообмена был проведен анализ распространенности структурных изменений легочной ткани на основе данных МСКТ ОГК с автоматическим анализом объема поражения и зон деструкции с помощью программы Nodule Analysis при различных синдромах нарушения легочного газообмена. Выявлено, что в группах с наиболее «тяжелыми» синдромами снижения ДСЛ – «сокращения поверхности газообмена» и «смешанном» – у большинства пациентов наблюдалось выраженное увеличение как зоны деструкции легочной ткани, так и объемов специфического поражения. Однако в группе смешанных нарушений объем специфического поражения преобладал (таблица 38).

«Сокращение поверхности газообмена» и синдром «смешанных нарушений» характеризуются статистически значимо большими объемами зоны деструкции (16.880,0 мм<sup>3</sup> и 24.400,0 мм<sup>3</sup> соответственно), а суммарный объем специфического поражения, статистически значимо был высоким как в группе с тяжелыми вариантами нарушения легочного газообмена (39.700,0 мм<sup>3</sup> и 104.050,0 мм<sup>3</sup> соответственно), так и при синдроме «воздушной ловушки» (22.870,0 мм<sup>3</sup>).

Таблица 38 - Распространённость специфического поражения по данным МСКТ ОГК при различных синдромах нарушения легочного газообмена, (n=172) Медиана (25-й, 75-й перцентили)

Параметры	Синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны n=79(45,9%)	Синдром «воздушной ловушки» n=16(9,3%)	Синдром сокращения поверхности газообмена n=22(12,8%)	Синдром смешанных нарушений n=55(32%)	p
Количество пораженных сегментов (n)	4,0 (3,0; 7,0)	6,0 (3,0; 9,0)	5,0 (3,0; 13,0)	11,0 (5,0; 13,0)	< 0,001
Объем максимального фокуса, (мм <sup>3</sup> )	8.130,0 (4460,0; 15700,0)	10.075,0 (4700,0; 20360,0)	12.450,0 (7255,0; 62075,0)	56.050,0 (12400,0; 135750,0)	< 0,001
Суммарный объем фокусов, (мм <sup>3</sup> )	15.870,0 (5900,0; 34600,0)	22.870,0 (9720,0; 64300,0)	39.700,0 (17150,0; 104900,0)	104.050,0 (30400,0; 297800,0)	< 0,001
Объем зоны деструкции, (мм <sup>3</sup> )	340,0 (0,0; 5310,0)	1.765,0 (0,0; 14200,0)	16.880,0 (2800,0; 41385,0)	24.400,0 (3565,0; 114215,0)	< 0,001
Параметры	p - значение				
Количество пораженных сегментов (n)	$p < 0,001$ $p_{1-2}=0,05$ , $p_{1-3}=0,196$ , $p_{1-4} < 0,001$ , $p_{2-3}=0,835$ , $p_{2-4} < 0,001$ , $p_{3-4}=0,067$				
Объем максимального фокуса, (мм <sup>3</sup> )	$p < 0,001$ $p_{1-2}=0,187$ , $p_{1-3}=0,041$ , $p_{1-4} < 0,001$ , $p_{2-3}=0,185$ , $p_{2-4} < 0,001$ , $p_{3-4}=0,074$				
Суммарный объем фокусов, (мм <sup>3</sup> )	$p < 0,001$ $p_{1-2}=0,042$ , $p_{1-3}=0,009$ , $p_{1-4} < 0,001$ , $p_{2-3} = 0,160$ , $p_{2-4} < 0,001$ , $p_{3-4}=0,042$				
Объем зоны деструкции, (мм <sup>3</sup> )	$p < 0,001$ $p_{1-2}=0,083$ , $p_{1-3} < 0,001$ , $p_{1-4} < 0,001$ , $p_{2-3} = 0,007$ , $p_{2-4} < 0,001$ , $p_{3-4}=0,336$				

Распределение степени потери капиллярного кровотока при различных синдромах нарушения легочного газообмена представлено на рисунке 9. Результаты оценки влияния нарушений легочного кровотока на причины снижения ДСЛ показали, что при синдроме «повреждения АКМ» наблюдается незначительная потеря капиллярного кровотока, в то время как синдром

«воздушной ловушки» характеризуется выраженной потерей кровотока (30-60%). При тяжелых синдромах нарушения легочного газообмена значительному снижению ДСЛ соответствует резко выраженная степень потери капиллярного кровотока (60-100%). В 59,3% случаев при синдроме «сокращения поверхности газообмена» и в 49% при синдроме «смешанных нарушений» наблюдалась резко выраженная степень (60-100%) потери легочного капиллярного кровотока.

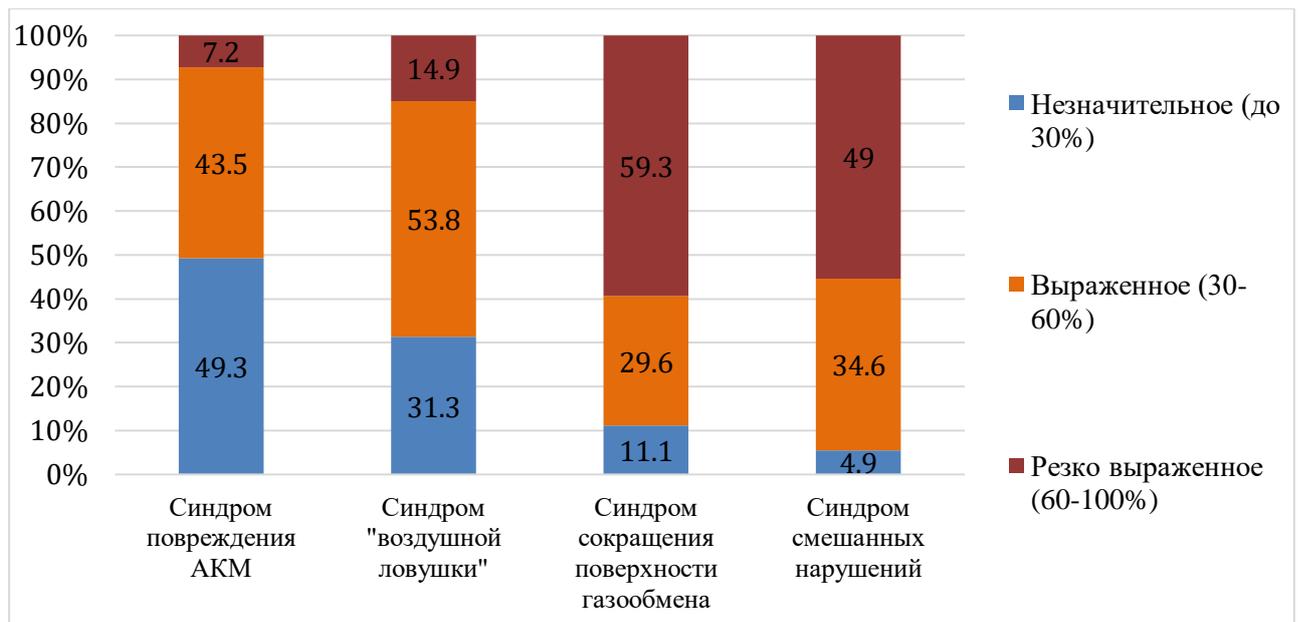


Рисунок 35 – Степень потери капиллярного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии при различных синдромах нарушения легочного газообмена

Таким образом, снижение ДСЛ при разных клинических формах ТЛ и объеме туберкулезного поражения обусловлено различными причинами нарушения легочного газообмена. Наименьшие показатели ДСЛ, согласно классификации нарушений, соответствующие значительному снижению, наблюдались при синдроме «смешанных нарушений». Эти синдромы чаще всего встречаются при фиброзно-кавернозном и диссеминированном туберкулезе легких и сопровождаются выраженной клинической симптоматикой, бóльшим объемом специфического поражения и зон деструкции легочной ткани, а также резким снижением легочного капиллярного кровотока.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод исследования диффузионной способности легких имеет важное значение для диагностики и прогноза различных неспецифических легочных заболеваний, таких как интерстициальные заболевания легких и хроническая обструктивная болезнь легких и другие. Диагностика нарушений легочного газообмена дает возможность своевременного начала лечения на более ранних стадиях, тем самым улучшая прогноз и качество жизни пациентов. Снижение легочного газообмена - ранний функциональный признак ТЛ, даже при нормальных параметрах вентиляции (Brian W.A., 2020., Gupta M. V., 2022.). Показатели легочного газообмена при туберкулезе легких связаны с объемом поражения, определяемым с помощью МСКТ ОГК, а также с выраженностью нарушений легочного кровотока по данным сцинтиграфии (Кирюхина Л.Д. и другие 2013., 2015).

В ходе анализа литературных источников и практического опыта института Фтизиопульмонологии была определена цель исследования: Улучшение результатов диагностики состояния респираторной функции легких у больных туберкулезом легких путем уточнения особенностей легочного газообмена и причин снижения диффузионной способности легких.

В соответствии с целью работы были сформулированы и решены задачи данного исследования:

1. Изучить состояние легочного газообмена у больных туберкулезом легких и его взаимосвязь с клинико-лабораторными данными, гистологическими характеристиками специфического процесса и результатами лучевых методов обследования.

2. Исследовать взаимосвязь между снижением диффузионной способности легких и вариантами вентиляционных нарушений по данным спирометрии и бодиплетизмографии при различных клинико-рентгенологических формах туберкулеза легких.

3. В обследованных группах больных оценить возможности метода импульсной осциллометрии в диагностике нарушений легочного газообмена при туберкулезе легких.

4. Определить механизмы нарушения легочного газообмена у больных с различными клинико-рентгенологическими формами туберкулезом легких.

Новизна и практическая значимость данного исследования заключаются в анализе диагностических возможностей метода ДСЛ, и позволяет выявить особенности нарушения легочного газообмена при разных клинико-рентгенологических формах ТЛ. Постановка задач исследования ориентирована на понимание причин снижения параметров ДСЛ и открывает новые перспективы для его применения метода в практической деятельности. В исследование было включено 608 пациентов туберкулезом легких, обследованных за период с 2013 по 2022 гг. Было проведено клинико-функциональное сплошное проспективное наблюдательное исследование.

В ходе анализа особенностей снижения диффузионной способности легких были выделены две группы пациентов: первая группа — без нарушения легочного газообмена, вторая — со снижением диффузионной способности легких. Выявлено, что нарушения параметров легочного газообмена наблюдаются у 75,9% пациентов в то время, как только у 24,1% участников исследования величина диффузионной способности легких находится в пределах нормы.

Снижение ДСЛ наблюдалось при всех формах ТЛ, но чаще всего встречалось при ФКТ в 93,7% случаев и при диссеминированном туберкулезе в 79,4% случаев. Значительное снижение ДСЛ (<60% должной) встречалось более чем в половине случаев у пациентов с ФКТ (56,9%) и в 29,6% случаев при диссеминированном ТЛ. Резкие нарушения легочного газообмена (<40% должной) встречались только при ФКТ (7,6%)

Диссеминированный и фиброзно-кавернозный ТЛ являлись предикторами снижения ДСЛ на 7 ( $p = 0,008$ ) и 8,5 ( $p < 0,001$ ) процентных пунктов в сравнении с пациентами с диагнозом инфильтративный туберкулез.

В когорте больных со снижением легочного газообмена значимо чаще встречались пациенты с длительным анамнезом заболевания ТЛ: 5-10 лет и более 10 лет (88,7% и 93,7% соответственно). Длительность течения заболевания от 5 до 10 лет и более 10 лет связана со средним снижением ДСЛ на 7,6 процентных пункта по сравнению с длительностью менее 1 года ( $p < 0,001$ ) и на 6,7 процентных пункта ( $p = 0,004$ ) соответственно.

В группе пациентов со сниженной ДСЛ чаще наблюдался кашель с гнойной мокротой в (7,1% против 1,6%), определялась фебрильная лихорадка - у 22,2% пациентов против 7,4% случаев из группы с нормальным состоянием легочного газообмена, где у большей части пациентов были нормальные показатели температуры тела (72,1%). Статистически значимо чаще при снижении ДСЛ встречалась одышка, слабость и увеличение маркеров воспалительного процесса. Выраженность данной клинической симптоматики усиливалось при увеличении степени снижения ДСЛ (менее 60%).

Выявлена умеренная отрицательная зависимость суммы баллов клинической симптоматики от показателя ДСЛ, %д.в. ( $r = - 0,34$ ,  $p < 0,001$ ).

При увеличении объема поражения более 3 сегментов частота снижения ДСЛ увеличивалась 3,6 раза.

При оценке влияния распространенности специфического поражения на состояние легочного газообмена было установлено, что при увеличении объема поражения более  $20000\text{мм}^3$  в 1,5 раза возрастает частота выявления сниженной ДСЛ.

Выявлены умеренной силы отрицательные взаимосвязи между снижением ДСЛ и количеством пораженных сегментов ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ), а также суммарным объемом фокусов ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,001$ ) и объемом зоны деструкции легочной ткани ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ).

Увеличение количества пораженных сегментов на одну единицу связано со средним снижением ДСЛ на 0,893% ( $p = 1.1e-07$ ). Увеличение суммарного объема фокусов связано со средним снижением ДСЛ на 0,00003458% на каждый дополнительный  $\text{мм}^3$  суммарного объема фокусов ( $p = 0,000247$ ).

Снижение легочного кровотока более чем на 30% ассоциируется с 1,6 кратным увеличением частоты снижения ДСЛ. Резкая степень потери легочного кровотока (более 60%) соответствует значительной степени снижения ДСЛ (в 76,5% случаев). В структуре клинических диагнозов при выраженной (31-60%) и резкой (более 60%) степени потери капиллярного кровотока преобладал ФКТ (67,0% и 88,9%, соответственно).

Выявлены умеренной силы отрицательные корреляции между снижением ДСЛ и степенью потери капиллярной легочной перфузии по данным сцинтиграфии на стороне поражённого легкого ( $r=-0,54$ ,  $p<0,001$ ).

Изменение диффузионной способности легких было статистически значимо взаимосвязано ( $r= -0,46$ ,  $p<0,05$ ) с разрастанием соединительной ткани вокруг очага туберкулёзного воспаления, а также железистой гиперплазией эпителия бронхов ( $r= -0,51$ ,  $p<0,05$ ). Этот факт подтверждает, что состояние легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких связано с морфологическими изменениями легочной ткани, возникающими при хроническом течении болезни.

Состояние вентиляционной функции влияет на состояние легочного газообмена при ТЛ. У пациентов с ДСЛ ниже нижней границе нормы показатели проходимости дыхательных путей и легочные объемы статистически значимо ниже.

При рестриктивном и смешанном вариантах вентиляционных нарушений снижение ДСЛ наблюдалось у всех пациентов с ТЛ (100%). При обструктивном варианте нарушения легочного газообмена встречались у большинства пациентов с ТЛ (83%).

У 64,5% больных без вентиляционных нарушений встречались изменения легочного газообмена, что подтверждает необходимость раннего исследования ДСЛ у пациентов с нормальными показателями по данным спирометрии и бодиплетизмографии.

Выявлены умеренные корреляционные связи между снижением ДСЛ и показателями спирометрии, характеризующими проходимость дыхательных путей: объемом форсированного выдоха за 1 секунду ( $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ),

форсированной жизненной емкостью легких ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ), а также с объемной скоростью на участке форсированного выдоха между 25-75% ФЖЕЛ ( $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ). Также установлены взаимосвязи ДСЛ с легочными объемами по данным бодиплетизмографии: общей емкостью легких ( $r=0,51$ ,  $p<0,001$ ) и жизненной емкостью легких ( $r=0,64$ ,  $p<0,001$ ), а также умеренную отрицательную взаимосвязь с общим бронхиальным сопротивлением вдоха и выдоха ( $R_{tot}$ , %д.в.) ( $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ ).

На величину ДСЛ у пациентов с ТЛ наиболее существенно влияет снижение ОЕЛ и повышение объема «воздушной ловушки». Снижение ОЕЛ на один процент оказывает отрицательное влияние и связано со средним снижением ДСЛ на 0,374%, ( $p = 1.24e-07$ ), а увеличение ΔОЕЛ «воздушной ловушки» на 1 л ассоциировано с уменьшением ДСЛ на 6,5% процентных пункта, этот эффект оказался высоко значимым ( $p = 8.56e-10$ ).

В группе пациентов с вентиляционными нарушениями по данным осцилляторной механики нарушение легочного газообмена встречалось в 1,3 раза чаще, а случаи, когда ДСЛ была менее 60%, наблюдались в 2,2 раза чаще, чем в группе без ИОС нарушений.

У более чем половины пациентов в группах с обструкцией периферических дыхательных путей и генерализованными нарушениями проходимости дыхательных путей, по данным ИОС, (51,2% и 53,8% соответственно) наблюдалась значительная степень снижения ДСЛ (менее 60%).

ДСЛ у больных ТЛ взаимосвязана с изменением показателей ИОС, которые характеризуют состояние дистальных дыхательных путей и респираторной зоны легких. ДСЛ имеет умеренной силы негативную взаимосвязь с частотной зависимостью резистанса ( $r=-0,30$ ,  $p<0,001$ ), отражающей дистальную обструкцию и изменениями реактанса ( $F_{res}$  ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ),  $A_X$  ( $r=-0,53$ ,  $p<0,001$ ),  $\Delta X_{rs5}$  ( $r=-0,34$ ,  $p<0,001$ ),) характеризующими состояние респираторной зоны легких.

Наиболее приемлемый показатель ИОС для возможной диагностики нарушения легочного газообмена при ТЛ является площадь реактанса. При помощи ROC-анализа показано, что  $A_X$  имеет хорошую прогностическую силу ( $AUC =$

0,725), но не высокую чувствительность (55,1 %) для диагностики снижения ДСЛ менее нижней границы нормы. При снижении ДСЛ < 50% от должной величины пороговое значение  $AХ = 0,41$  кПа/л показало высокие значения как чувствительности 86,7 %, так и специфичности – 74,9 %, а также индекса Юдена – 0,616,  $AUC_{долж.} = 0,840$ ;  $p < 0,001$ .

Наиболее часто при ТЛ встречается синдром «повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны» (32,7%) и синдром «воздушной ловушки» (30,7%). Синдромы «смешанных нарушений» и «сокращения поверхности газообмена» выявлялись реже (25,1 и 11,5 % соответственно), но именно при этих синдромах снижение ДСЛ было значительное (менее 60%).

В группах с наиболее «тяжелыми» синдромами снижения ДСЛ – «сокращения поверхности газообмена» и «смешанных нарушениях» – у большинства пациентов наблюдалось преобладание бактериовыделения с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Синдром «повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны» характеризуется легким снижением ДСЛ, при нормальных показателях вентиляции, и сниженном коэффициенте переноса ДСЛ/АО, который характеризует основные причины нарушения легочного газообмена в данной группе: снижение скорости переноса газа и повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны.

При синдроме «воздушной ловушки» наблюдается перестройка ОЕЛ по обструктивному типу и снижение легочного газообмена обусловлено диффузным повреждением альвеол и капилляров, а также повышением остаточного объема легких за счет наличия «воздушных ловушек».

При синдроме «сокращения поверхности газообмена» выявляется снижение легочных объемов, что говорит об изменении эластичных свойств легких с формированием рестриктивных нарушений. Поэтому ведущими причинами снижения легочного газообмена в данной группе являются диффузное повреждение и сокращение поверхности альвеолярно-капиллярной мембраны.

При синдроме «смешанных нарушений» выявлялось снижение ЖЕЛ и повышение ООЛ в составе ОЕЛ, которое находилось на нижней границе нормы. Также отмечалось снижение АО, а показатель «воздушной ловушки» был повышен. Поэтому в данной группе причины снижения ДСЛ характеризуется диффузным повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, сокращением поверхности газообмена, а также повышением «воздушных ловушек».

У большинства (56,4%) пациентов без вентиляционных нарушений снижение легочного газообмена при ТЛ обусловлено синдромом «повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны». При обструктивном варианте преобладают синдромы: «смешанных нарушений» (39,3%) и синдром «воздушной ловушки» (36,9%). Рестриктивному варианту нарушений закономерно наиболее часто сопутствует синдром «сокращения поверхности газообмена» (64,1%), а смешанному варианту вентиляционных нарушений синдром «смешанных нарушений» легочного газообмена (67,3%), но синдром «сокращения поверхности газообмена» встречался достаточно часто (32,7%).

Снижение ДСЛ при разных клинических формах ТЛ и объеме туберкулезного поражения обусловлено сочетанием различных причин нарушения легочного газообмена. При инфильтративном туберкулезе, туберкулемах и кавернозном туберкулезе в половине случаев снижения легочного газообмена было связано с «повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны» (53,2%, 47,5% и 50,9 % соответственно), реже - синдромом «воздушной ловушки» (33,8%, 41,3% и 33,9 % соответственно), другие синдромы нарушения легочного газообмена выявлялись в единичных случаях. При диссеминированном ТЛ ведущей причиной снижения ДСЛ было повышение объема «воздушных ловушек» (48,2%), другие синдромы встречались реже. При ФКТ наиболее часто наблюдали смешанный синдром нарушений ДСЛ (43,8%).

К наиболее тяжелым нарушениям легочного газообмена при туберкулезе легких приводит сокращение поверхности газообмена и «смешанный» характер диффузионных нарушений, что наиболее характерно для пациентов с фиброзно-кавернозным и диссеминированным туберкулезом легких с длительным течением

заболевания, выраженной клинической симптоматикой и значительным объемом туберкулезного поражения легких.

Выраженная клиническая симптоматика характерна для синдрома «сокращения поверхности газообмена» и «смешанных нарушений». В этих группах статистически значимо чаще встречался кашель, фебрильная лихорадка, одышка, слабость и высокий суммарный показатель симптомов по шкале клинических проявлений И.А. Волчегорского.

Параметры ИОС, характеризующие состояние респираторной зоны, в частности показатель площади реактанса  $A\bar{X}$ , статистически значимо выше в группах со значительным снижением ДСЛ (менее 60%) – при синдроме «сокращения поверхности газообмена» и «синдроме смешанных нарушений».

«Сокращение поверхности газообмена» и синдром «смешанных нарушений» характеризуются статистически значимо большими объемами зоны деструкции (16.880,0 мм<sup>3</sup> и 24.400,0 мм<sup>3</sup> соответственно), а суммарный объем специфического поражения, статистически значимо был высоким как в группе с тяжелыми вариантами нарушения легочного газообмена (39.700,0 мм<sup>3</sup> и 104.050,0 мм<sup>3</sup> соответственно), так и при синдроме «воздушной ловушки» (22.870,0 мм<sup>3</sup>).

Синдром «повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны» ассоциирован с незначительной степенью потери капиллярного кровотока (до 30%), тогда как при синдроме «воздушной ловушки» наблюдается выраженная степень потери кровотока (30-60%). При тяжелых синдромах нарушения легочного газообмена значительному снижению ДСЛ соответствует резко выраженная степень потери капиллярного кровотока (60-100%). В 59,3% случаев при синдроме «сокращения поверхности газообмена» и в 49% при синдроме «смешанных нарушений» наблюдалась резко выраженная степень (60-100%) потери легочного капиллярного кровотока.

Снижение ДСЛ при ТЛ является ранним инструментом функциональной диагностики повреждений. Состояние легочного газообмена связана с формой и длительностью специфического процесса, клиническими симптомами и объемом поражения, а также степенью потери капиллярного кровотока. Определение

основных причин снижения легочного газообмена имеет важное значение для комплексной оценки функционального статуса пациента с туберкулезом легких.

Полученные в исследовании данные являются первыми результатами изучения синдромов нарушения легочного газообмена при ТЛ.

Понимание особенностей изменения легочного газообмена при туберкулезном поражении и выявление причин нарушения диффузионной способности легких открывает возможности для индивидуального подхода в лечении пациентов с этим заболеванием. Дальнейшее накопление данных об особенностях ДСЛ при ТЛ необходимо для выявления возможных противопоказаний к хирургическому вмешательству, основанных на параметрах легочного газообмена, а также для повышения точности прогноза возможных послеоперационных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Снижение легочного газообмена является обязательным признаком туберкулезного поражения легких, независимо от его формы. Наиболее значимыми клиническими параметрами, влияющими на диффузионную способность легких, являются: длительность заболевания, диссеминированная и фиброзно-кавернозная формы туберкулеза легких, увеличение объема специфического поражения и снижение легочного кровотока.

2. Состояние вентиляционной функции влияет на способность легких к газообмену. Рестриктивный и смешанный варианты нарушений вентиляции приводят к наиболее существенному снижению диффузионной способности легких. Даже без вентиляционных изменений у пациентов с туберкулезом легких встречается снижение легочного газообмена.

3. Повышение сопротивления дистальных дыхательных путей и изменение параметров, характеризующих респираторную зону легких по данным импульсной осциллометрии взаимосвязано со снижением диффузионной способности легких. Высокая чувствительность модели диагностики снижения диффузионной способности легких по площади реактивного сопротивления  $A_X$  позволяет использовать импульсную осциллометрию для косвенной оценки нарушений легочного газообмена.

4. Ведущей причиной диффузионных нарушений при инфильтративном, кавернозном туберкулезе и туберкулемах является повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, при диссеминированном туберкулезе - повышение объема воздушных ловушек, однако к наиболее тяжелым нарушениям легочного газообмена при туберкулезе легких приводит сокращение поверхности газообмена и «смешанный» характер диффузионных нарушений, что наиболее характерно для пациентов с фиброзно-кавернозным и диссеминированным туберкулезом легких с длительным течением заболевания, выраженной клинической симптоматикой и значительным объемом туберкулезного поражения легких.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у пациентов с туберкулеза легких длительности течения заболевания от 5 лет и выше, наличии диссеминированной и фиброзно-кавернозной форм туберкулеза легких, объема специфического поражения более 20000 мЗ, снижении легочного кровотока более чем на 30% целесообразно проведение оценки состояния легочного газообмена.

2. При выявлении у пациентов рестриктивного или смешанного вариантов вентиляционных нарушений, а также при снижении ОЕЛ и повышении объема «воздушной ловушки», необходимо оценить состояние легочного газообмена.

3. При невозможности исследования ДСЛ метод импульсной осциллометрии позволит косвенно оценить состояние легочного газообмена при спокойном дыхании. При значении площади реактанса АХ более 0,41 кПа/л высока вероятность клинически значимого снижения легочного газообмена.

3. Для персонализированного подхода к лечению пациентов с туберкулезом легких при снижении диффузионной способности легких целесообразно определять синдромы нарушения легочного газообмена с помощью комплексного применения исследования диффузионной способности легких методом одиночного вдоха с задержкой дыхания и бодиплетизмографии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АКМ** – альвеолярно-капиллярная мембрана;
- АО** – альвеолярный объем;
- ДСЛ** – диффузионная способность легких;
- ДСЛ/АО** – трансфер-коэффициент;
- ДТ** – диссеминированный туберкулез легких;
- ЖЕЛ** – жизненная емкость легких;
- ИМТ** – индекс массы тела;
- ИОС** – импульсная осциллометрия;
- ИТ** – инфильтративный туберкулез;
- КТ** – кавернозный туберкулез легких;
- КИФВД** - комплексное исследование функции внешнего дыхания;
- ЛУ-ТЛ** – лекарственно-устойчивый туберкулез;
- ЛЧ- ТЛ** – лекарственно-чувствительный туберкулез;
- МБТ** – микобактерия туберкулеза;
- МЛУ** – множественная лекарственная устойчивость;
- МСКТ ОГК** – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки;
- ОЕЛ** – общая емкость легких;
- ΔОЕЛ** - объем воздушной ловушки или невентилируемый объем легких;
- ООЛ** – остаточный объем легких;
- ОФВ1** – объем форсированного выдоха за первую секунду;
- ОФВ1/ФЖЕЛ** – индекс Генслера;
- СО** – монооксид углерода;
- СОС25-75** - средняя объемная скорость при выдохе 25-75% ФЖЕЛ;
- ТЛ** – туберкулез легких;
- ФЖЕЛ** – форсированная жизненная емкость легких;
- ФКТ** – фиброзно-кавернозный туберкулез;
- ХОБЛ** – хроническая обструктивная болезнь легких;

**ШЛУ** – широкая лекарственная устойчивость;

**ANOVA** – Analysis of variance – дисперсионный анализ;

**AUC** – площадь под ROC-кривой (area under ROC-curve);

**AX** - площадь реактанса, площадь под кривой реактанса в частотном диапазоне от 5 Гц до резонансной частоты;

**COVID-19** - COronaVIrus Disease 2019, коронавирусная инфекция;

**Fres** - резонансная частота;

**GOLD** - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;

**Rrs20** – резистивный компонент общего дыхательного сопротивления (резистанс) при частоте осцилляций 20 Гц;

**Rrs5** – резистивный компонент общего дыхательного сопротивления (резистанс) при частоте осцилляций 5 Гц;

**Rrs5-Rrs20** – абсолютная частотная зависимость резистанса;

**Rtot** - общее бронхиальное сопротивление;

**Xrs5** – реактивный компонент общего дыхательного сопротивления (реактанс) на частоте 5 Гц;

**Zrs** - общее дыхательное сопротивление респираторной системы (дыхательный импеданс).

**$\Delta Xrs5$**  - разница между измеренной и должной величиной  $Xrs5$ .

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллаева, Г.Б. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких / Г.Б. Абдуллаева, С.Н. Авдеев, Е.В. Фоминых [и др.] // Пульмонология. – 2023. - Т. 33, №4. – С. 461–471.
2. Авдеев, С.Н. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов / С.Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. - 2021. - Т. 31, №4. - С. 505–510.
3. Антонов, В.Н. Этиологические и клинические аспекты манифестации различных вариантов течения хронической обструктивной болезни легких / В.Н. Антонов // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – Т. 5. - С. 35-40.
4. Ариэль, Б.М. Туберкулёз (рабочие стандарты патологоанатомического исследования) / Б. М. Ариэль, Г. Б. Ковальский, Н.М. Блюм, Э.Н. Беллендир // Библиотека патологоанатома. - 2009. – Т.101, - С. 80.
5. Багишева, Н.В. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? / Н.В.Багишева, А.В. Мордык, Д.И. Мордык // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, №1.1. – С. 135-140.
6. Визель, А.А. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы / А. А. Визель, А. П. Алексеев, Е. И. Шмелев [и др.] // Практическая пульмонология. – 2018. № 1 - С. 33-42.
7. Володич, О. С. Диагностика вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких методом импульсной осциллометрии: клинико-функциональные параллели/ О. С. Володич, Л. Д. Кирюхина, П. В. Гаврилов [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2017. №3. – С. 18-23.
8. Волчегорский, И.А. Ординальная оценка рентгенологических и клинических проявлений инфильтративного туберкулеза легких / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, Т.В. Астахова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – Т. 84, №9. – С.33-37.

9. Ворончихин, Т. А. Результаты комплексного лечения, ограниченного фибрознокавернозного туберкулеза легких / Т.А. Ворончихин, А.О. Аветисян, И.В. Васильев [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – № 3. – С. 56–64.
10. Галкин, В.Б. Перспективы ликвидации туберкулеза в Северо-Западном федеральном округе России / В.Б. Галкин, П.К. Яблонский, А.М. Пантелеев [и др.] // Медицинский альянс – 2022. –Т.10, №1 – С. 16-25.
11. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» [Электронный ресурс] / - М., 2023. – 370 с. - ISBN 978-5-7508-2012-2 - Режим доступа:  
<https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf>
12. Елипашев, А.А. Значение бактериологического исследования операционного материала у больных туберкулезом легких / А.А. Елипашев, Е.И. Полуэктов, А.С. Шпрыков // Медицинский альманах. – 2015. – Т.5, №40. – С. 118-121.
13. Жукова, Е. М. Сопряженность изменения показателей бронхиальной проходимости, вязкостного дыхательного сопротивления с темпами клинико-рентгенологической динамики туберкулезного процесса / Е.М. Жукова, В.А. Краснов, Л.Г. Вохминова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №5. – С. 74-75.
14. Зерчанинова, Е. И. Оценка диффузионной способности легких у больных, переболевших COVID-19, до и после лечения / Е.И. Зерчанинова, Ю.Д. Ошкокова, О.В. Плетникова // Тенденции развития науки и образования. – 2022. – № 86-3. – С. 65-68.
15. Зюзя, Ю.Р. Вопросы морфологической диагностики и патогенеза туберкулеза / Ю.Р. Зюзя // Архив патологии. - 2024, - Т.86, №5, - С. 81–93.
16. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха. Проект методического руководства. 2025

[Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://www.spulmo.ru/upload/DS-legkih-proekt.pdf>

17. Каменева, М.Ю. Нарушения механики дыхания и легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких: Дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.25 / Марина Юрьевна Каменева. – СПб., 2015. – 115 с.
18. Каменева, М.Ю. Синдромы нарушений легочного газообмена у больных с интерстициальными заболеваниями легких / М.Ю. Каменева // Бюллетень. – 2015. - №56. - С.18-19.
19. Кирюхина, Л.Д. Вентиляционная и газообменная функции легких у больных с локальными формами туберкулеза легких / Л.Д. Кирюхина, П.В. Гаврилов, И.Б. Савин [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 6. - С. 65-68.
20. Кирюхина, Л.Д. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике рестриктивного варианта вентиляционных нарушений / Л.Д. Кирюхина, М.Ю. Каменева, Л.Н. Новикова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 5, №59. - С. 136-141.
21. Кирюхина, Л.Д. Динамика вентиляционной функции и диффузионной способности легких у больных деструктивными формами туберкулеза легких на фоне эндоскопической клапанной бронхоблокации / Л.Д. Кирюхина, И.А. Табанакова, О.С. Володич [и др.] // Медицинский альянс. – 2020. - Т.8, №4. – С.80-87.
22. Кирюхина, Л.Д. Диффузионная способность легких у больных с ограниченным туберкулезом легких / Л.Д. Кирюхина, О.С. Володич, П.В. Гаврилов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 66-67.
23. Кирюхина, Л.Д. Импульсная осциллометрия в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких / Л.Д. Кирюхина, О.С. Володич, Н.В. Денисова [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. - Том 97, № 11. – С. 34-40.
24. Кирюхина, Л.Д. Осциллометрия: клиническая значимость и применение / Л.Д. Кирюхина, А.В. Черняк // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, - №6. – С. 798–808.

25. Кирюхина, Л.Д. Первые результаты предоперационной комплексной оценки функции легких при планировании пневмонэктомии у больных туберкулезом / Л.Д. Кирюхина, О.С. Володич, О.А. Тамм [и др.] // Эфферентная терапия. – 2013. – Том 19, №2. – С. 104-105.
26. Кирюхина, Л.Д. Функциональная характеристика внешнего дыхания у пациентов с двусторонним деструктивным туберкулезом легких, нуждающихся в комбинированном хирургическом лечении / Л.Д. Кирюхина, А.О. Аветисян, О.С. Володич [и др.] // Медицинский альянс. – 2015. – №1. – С. 99-100.
27. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых [Электронный ресурс] / М.: 2022. – 112 с. – Режим доступа: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf>
28. Корецкая, Н.М. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных / А.Н. Наркевич, А.А. Наркевич, Е.Н. Гринь // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 51-55.
29. Котеров, А.Н. Сила связи. Градации величины корреляции / А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, М.В. Калинина [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. - Т. 64, №6. - С.12-24.
30. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей / И.И. Савушкина, А.В. Черняк. – М. : СТРОМ, – 2017. - 68 с.
31. Лейнеман, Я.А. Современные возможности ранней диагностики поражений легких у пациентов с системной красной волчанкой / Я.А. Лейнеман // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8, №5. – С. 36-43.
32. Леонтьева, Н.М. Метод импульсной осциллометрии в диагностике ранних изменений функционального состояния респираторной системы у больных бронхиальной астмой легкого течения / Н.М. Леонтьева, И.В. Демко, Е.А.

- Собко [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т.9, №3. – С. 213-221.
33. Макарова, А.П. Сопоставление реальных и расчетных послеоперационных показателей функции внешнего дыхания у больных туберкулезом легких, перенесших пневмонэктомию // А.П. Макарова, И.С. Серезвин // Материалы конференции молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ». Вестник ЦНИИТ Специальный выпуск. - 2021. - № 1. - С. 174-175.
34. Минеева, Е.Е. Состояние легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой в постковидном периоде / Е.Е. Минеева, М.В. Антонюк, А.В. Юренко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – Т. 93 – С.72-79.
35. Московская декларация по ликвидации туберкулеза [Электронный ресурс] / М. : 2017. – Режим доступа: <https://critub.ru/wp-content/uploads/moscow-declaration-on-elimination-of-tuberculosis.pdf>
36. Неклюдова, Г.В. Диагностические возможности исследования диффузионной способности легких / Г.В. Неклюдова, А.В. Черняк // Медицинский алфавит. - 2020. - №25. – С. 22-25.
37. Неклюдова, Г.В. Клиническое значение исследования диффузионной способности легких / Г.В. Неклюдова, А.В. Черняк // Пульмонология и аллергология. – 2013. - №4. – С.55-59.
38. Некрасов, Е.В. Бактериологическое исследование операционного материала больных туберкулезом легких / Е.В. Некрасов, О.В. Анастасов, В.К. Роскошных [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2011. – Т.9, №64. - С. 66.
39. Нефедов, В.Б. Диффузионная способность легких у больных туберкулезом легких / В.Б. Нефедов, З.Ф. Измайлова, Е.Н. Дженжера // Терапевтический архив. – 1987. – Т. 59, № 7. – С. 65-69.
40. Нечаева, О.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина // - М.: РИО ЦНИИОИЗ. - 2021 – 112 с.

41. Омельчук, Д.Е. Непосредственные результаты резекций легкого у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом / Д.Е. Омельчук, Д.В. Краснов, Т.И. Петренко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, №4. – С. 36-40.
42. Омельчук, Д.Е. Отдаленные результаты резекций легкого при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе / Д.Е. Омельчук, Д.В. Краснов, Т.И. Петренко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т.102, №4. – С.36-40.
43. Орлова, Н.В. Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: распространенность, некоторые препараты и механизмы их воздействия / Н.В. Орлова, О.Д. Остроумова, Е.В. Ших [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т.99, № 8. - С.54-60.
44. Отс, О.Н. Нарушения респираторной функции легких у больных с пост туберкулезными изменениями / О.Н. Отс, М.И. Чушкин, П.В. Стручков // Пульмонология. - 2017. – Т.27, №5. - С. 656–663.
45. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Б.М. Ариэль, Ю.Н., Левашев, Ю.М. Репин. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2006. – 67–94 с.
46. Пивина, Л. М. Проблемы диагностики, оценки тяжести, прогнозирования исходов и лечения хронической обструктивной болезни легких / Л.М. Пивина, К.А. Мукажанова, А.А. Ахметгалымова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2013. - №2. – С.13-15.
47. Рейхруд, М.В. Отдаленные результаты резекционных и коллапсохирургических вмешательств при туберкулезе легких / М.В. Рейхруд, Д.В. Краснов, К.А. Авдиенко [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. - 2018. – Т.96, №12. – С. 34-40.
48. Рогожкин, П.В. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких / П.В. Рогожкин, Е.А. Бородулина // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 24-28.

49. Романихин, А. И. Возможность выполнения анатомической резекции легкого у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью: Дис. ...канд. мед. наук: 14.01.17 / Аркадий Игоревич Романихин. – СПб., 2021. 120 с.
50. Савин, И.Б. Радионуклидная диагностика морфо-функциональных нарушений при легочном и внелегочном туберкулезе: Дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.16, 14.01.13 / Игорь Борисович Савин. – СПб., 2011. – 290 с.
51. Савушкина, О.И. Анализ функциональных показателей респираторной системы в разные сроки после перенесенной COVID-19 / О.И. Савушкина, Е.С. Муравьева, С.Н. Авдеев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, №6. - С. 42-49.
52. Савушкина, О.И. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности / О.И. Савушкина, А.В. Черняк, М.Ю. Каменева [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, №4. – С. 391–398.
53. Савушкина, О.И. Диагностика обструктивных нарушений механики дыхания тяжелой степени выраженности методом импульсной осциллометрии / О.И. Савушкина, А.В. Черняк, Е.В. Крюков [и др.] / Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. - №72. – С. 39-46.
54. Савушкина, О.И. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19 / О.И. Савушкина, А.В. Черняк, Е.В. Крюков // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, №5. – С. 580-587.
55. Савушкина, О.И. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа / О.И. Савушкина, А.В. Черняк, М.Ю. Каменева [и др.] / Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2018 – Т.1, №67. – С.8-16.
56. Савушкина, О.И. Применение импульсной осциллометрии у больных бронхиальной астмой / О.И. Савушкина, Е.В. Крюков, А.В. Черняк [и др.] / Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2019. – №73. – С.34-41.

57. Савушкина, О.И. Теоретические, методические и клинические аспекты исследования диффузионной способности легких / О.И. Савушкина, Г.В. Неклюдова, А.В. Черняк // Бюллетень. - 2016. – Т. 59. – С. 119-124.
58. Серезвин, И. С. Непосредственные и отдаленные результаты пневмоэктомии в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких: Дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.9 / Илья Сергеевич Серезвин. - СПб., 2022. - 168 с.
59. Сеницын, М. В. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом на стационарном этапе ведения пациентов в городе Москве / М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, А. А. Воробьев [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С. 39-43.
60. Спирометрия. Методические рекомендации. 2023 [Электронный ресурс] // Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria\\_2023.pdf?t=1](https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1)
61. Стерликов, С.А. Смертность от основных инфекционных и паразитарных заболеваний: болезни, вызванной ВИЧ, туберкулеза и парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации и её динамика в 2015–2020 гг. / С.А. Стерликов, Ю.В. Михайлова, Н.А. Голубев [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2022. - №3. С. 40–65.
62. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д.С. Саркисов. - М. : Медицина, - 1987. 9-19 с.
63. Тестов, В.В. Распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью по данным федерального регистра лиц, больных туберкулезом / В.В. Тестов, И.А. Васильева, С.А. Стерликов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. - Т. 97, №12. – С. 64-66.
64. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 512 с.
65. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – М.: ООО Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 240 с.

66. Функциональная диагностика: национальное руководство / под. ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 566–645 с.
67. Хабибуллина, Л. В. Механика дыхания у больных туберкулезным плевритом: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Лилия Вилевна Хабибулина. – М., 2006. – 150 с.
68. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое пособие / А.Н. Огороков, И.И. Бураков. – Минск. : Высшая школа, 2024. - 9 с.
69. Цинзерлинг, В.А. Современные подходы к морфологической диагностике туберкулеза / В.А. Цинзерлинг, М.М. Агапов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. - Т.95, №2. – С.7-12.
70. Черняк, А.В. Функция внешнего дыхания у больных с идиопатическим легочным фиброзом: данные Национального регистра по Москве и Московской области / А.В. Черняк, С.Н. Авдеев, А.С. Белевский // Пульмонология. - 2020. - Т.30, №1. – С.31-39.
71. Черняк, А.В. Функция внешнего дыхания у больных системной склеродермией / А.В. Черняк / Практическая пульмонология. - 2019. - №3. - С. 61–65.
72. Чикина, С.Ю. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ. По материалам: Graham V.L., Brusasco V., et. al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung / С.Ю. Чикина, А.В. Черняка // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, №2. – С.149–158.
73. Чушкин, М. И. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких / М.И. Чушкин, Л.А. Попова, Е.А. Шергина [и др.] // Медицинский альянс. – 2021. - Том 9, № 4. – С. 37- 44.

74. Чушкин, М. И. Функциональное тестирование и преабилитация в торакальной хирургии / М.И. Чушкин, Т.Ю. Кулагина, Л.Д. Кирюхина [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2022. - №12, - С. 99-103.
75. Чушкин, М.И. Динамика параметров спирометрии у больных деструктивным туберкулезом легких при применении коллапсообразующих технологий (экстраплевральная пломбировка силиконовым имплантом, клапанная бронхоблокация) и резекции легких / М.И. Чушкин, Д.В. Донченко, Н.А. Черных [и др.] // Медицинский альянс. – 2024. - Т.12, №1 – С. 6-11.
76. Чушкин, М.И. Качество жизни и респираторная функция у пациентов, излеченных от туберкулеза легких: Дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.16 / Михаил Иванович Чушкин. – М., 2015. – 290 с.
77. Шилова, М. В. Заболеваемость туберкулезом населения Российской Федерации / М. В. Шилова // Медицинский алфавит. - 2019. – Т.15, №1. – С.7-8.
78. Эргешова, А.Э. Эффективность пневмонэктомии с пластикой переднего средостения в комплексном лечении больных распространенными деструктивными формами туберкулеза легких: Дисс. ... канд. мед. Наук: 14.01.17 / Ануш Эдуардовна Эргешова. – М., 2020. – 163 с.
79. Эргешова, Л.А. Функциональное состояние респираторной системы и сердца у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких при отдаленном наблюдении после перенесенной COVID-19 / Л.А. Эргешова, Е.А. Шергина, Р.Б. Амансахедов [и др.] // Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2024. - №2. – С. 37-48.
80. Юн, С.Х. Аномалии КТ и (18)F-ФДГ ПЭТ при контактах с недавно инфицированными туберкулезом, но с отрицательным результатом рентгенографии грудной клетки / С.Х. Юн, Дж.М Гу., Дж.Дж. Им [и др.] Визуализация аналитических данных. - 2022. - №13. – С. 112.

81. Юрина, С.М. Принципы ранней диагностики интерстициальных заболеваний легких при системных заболеваниях соединительной ткани / С.М. Юрина, Н.Ю. Демьяненко, Д.С. Аганов [и др.] // Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии. – 2023. - С.125-129.
82. Яблонский, П.К. Эффективность и безопасность робот-ассистированных торакоскопических лобэктомий при туберкулезе / П.К. Яблонский, Г.Г. Кудряшов, И.В. Васильев [и др.] // Туберкулез и Болезни Легких. – 2018. – Т.96, №5. – С. 28-35.
83. Яушев, М. Ф. Влияние выраженности деструктивного процесса в легких больных с впервые выявленным туберкулезом на показатели механики дыхания / М. Ф. Яушев // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, №3. – С. 60-63.
84. Agusti, A. Etiotypes in COPD: a pro/con debate / A. Agusti, M. Miravittles. // Archivos de Bronconeumología. – 2024. - Vol. 60, №11. - P. 678-681.
85. Allwood, B.W. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium / B.W. Allwood, M.M. Van der Zalm, A.F.S. Amaral, A. Byrne [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. - 2020. – Vol. 24, №8. – P. 820–828.
86. Amaral, A. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results / A. Amaral, S. Coton, B. Kato [et al.] // European Respiratory Journal. - 2015. – №46. – P. 1104-1112.
87. Antoniou, K.M. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up / K.M. Antoniou, E. Vasarmidi, A. Russell [et al.] // Eur Respir J. – 2022. – Vol. 60, №2. – P. 2102174.
88. Azour, L. Low-field MRI lung opacity severity associated with decreased DLCO in post-acute Covid-19 patients / L. Azour, L.N. Segal, R. Condos [et al.] // Clinical Imaging. - 2024 – Vol. 115. – P. 110307.
89. Balasubramanian, A. Diffusing Capacity and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Balasubramanian, P. Nirupama, R. Neil [et all.] // Annals of the American Thoracic Society. - 2023. – Vol. 20, №1. - P. 38-46.

90. Balasubramanian, A. Diffusing Capacity as a Predictor of Hospitalizations in a Clinical Cohort of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Balasubramanian, A.S. Gearhart, P. Nirupama [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. - 2024. –Vol. 21, №2. – P. 243-250.
91. Bansal, A. Surviving Pulmonary Tuberculosis: Navigating the Long-Term Respiratory Effects / A. Bansal, V. Yanamaladoddi, S.S. Sarvepalli [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, №5. – P. e38811.
92. Bednarek, M. Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases / M. Bednarek, M. Grabicki, T.Piorunek [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2020. - Vol. 170. – P. 105952.
93. Beigelman, C. CT of Parenchymal and Bronchial Tuberculosis / C. Beigelman, D. Sellami, M. Brauner // *European radiology*. – 2000. –Vol. 10, №5. - P. 699–709.
94. Bickel, S. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications / S. Bickel, J. Popler, B. Lesnick [et al.] // *Chest*. – 2014. – Vol.146, №3. – P. 841–847.
95. Brian, W.A. Transition from Restrictive to Obstructive Lung Function Impairment During treatment and Follow-Up of Active Tuberculosis / W.A. Brian, E. Maasdorp, G.J. Kim [et al.] // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. – 2020. – Vol. 15. – P. 1039–1047.
96. Brunelli, A. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines /A. Brunelli, A.W. Kim, K.I. Berger [et all] // *Practice Guideline Chest*. - 2013. – Vol. 143, №5. – P. e166S-e190S.
97. Cao, C. Impact of pulmonary function on pulmonary complications after robotic-assisted thoracoscopic lobectomy / C. Cao, B.E. Louie, F. Melfid [et all] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. - 2020. - Vol. 57. - P. 338-342.
98. Capone, R.B. Tomographic Aspects of Advanced Active Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of Sequelae following Treatment / R.B. Capone, D. Capone, T. Mafort [et al.] // *Pulmonary medicine*. – 2017. –Vol. 2017. – P.1-7

99. Casanova, C. Natural Course of the Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide in COPD: Importance of Sex / C. Casanova, E. Gonzalez-Dávila, C. Martínez-Gonzalez [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 160, №2. – P.481-490.
100. Chung, C. Effect of smoking on the development of chronic obstructive pulmonary disease in young individuals: a nationwide cohort study / C. Chung, K.N. Lee, K. Han [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2023. - Vol. 10. – P. 1190885.
101. Collard, H.R. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis / H.R. Collard, T.E. King, B.B. Bartelson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2003. - Vol. 168, №5. – P. 538–542.
102. Comroe, J.H. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) / J.H. Comroe // *The American review of respiratory disease*. - 1975. - Vol. 111. – P. 225–228.
103. Cotes, J.E. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity) / J.E. Cotes, D.J. Chinn, P.H. Quanjer [et all] // *Eur Respir J*. - 1993. - Vol. 6, №16. – P. 41-52.
104. Criner, R.N. Relationship between diffusion capacity and small airway abnormality in COPD. / R.N. Criner, C.R. Hatt, C.J. Galbán [et al.] // *Respiratory research*. – 2019. - Vol. 20, №1. - P. 269.
105. Cukic, V. Preoperative prediction of lung function in pneumonectomy by spirometry and lung perfusion scintigraphy / V. Cukic // *Acta Informatica Medica*. – 2012. – Vol. 20, №4. – P. 221-225.
106. Datta, D. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery / D. Datta, B. Lahiri // *Chest*. - 2003. - Vol. 123, №6. – P. 2096-2103.
107. Duman, D. Assessment of small airway dysfunction by impulse oscillometry (IOS) in COPD and IPF patients / D. Duman, Ö.F. Taştı, F.M. Tepetam // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2023. - Vol.27, №7. - P. 3033-3044.
108. Ferguson, M.K. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection / M.K. Ferguson, L. Little, L. Rizzo [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg*. - 1988. - Vol. 9. – P. 894-900.

109. Fiogbe, A.A. Prevalence of lung function impairment in cured pulmonary tuberculosis patients in Cotonou, Benin / A.A. Fiogbe., G., J. F. Tessier, D. Affolabi [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. - 2019. - Vol. 23, №2. - P. 195-202.
110. Forster, R.E. The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath-holding / R.E. Forster, W.S. Fowler, D.V. Bates [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1954. - Vol. 33, №8. – P. 1135-45.
111. Giller, D. B. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present / D.B. Giller, B.D. Giller, G.V. Giller [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 967-972.
112. Glady, C.A. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory / C.A. Glady, S.D. Aaron, M. Lunau [et al.] // *Chest*. – 2003. - Vol. 123. – P. 1939–1946.
113. Goh, N.S. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis / N.S. Goh, R.K. Hoyles, C.P. Denton [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 1670–1678.
114. Graham, B. L. ATS/ERS Task Force. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B.L. Graham, I. Steenbruggen, M.R. Miller [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. - Vol. 200, №8. – P. 70-88.
115. Graham, B.L. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. / B.L. Graham, V. Brusasco, F. Burgos [et al.] // *The European respiratory journal*. - 2017. – Vol. 49, №1. – P. 1600016.
116. Gupta, M.B. Pulmonary function in cured pulmonary tuberculosis cases / M.B. Gupta, S. Bagri, A. Garg [et al.] // *Indian Journal of Tuberculosis*. – 2022. - Vol. 69, №4. - P. 535-538.
117. Herstman, M. Transfer factor for carbon monoxide / M. Herstman, F. Mertens, H. Stam // *Eur. Respir. Monograph*. - 2005. – Vol. 10, №31. - P. 127-145.

118. Hoger, S. Longevity loss among cured tuberculosis patients and the potential value of prevention. / S. Hoger, K. Lykens, S.F. Beavers [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014, - Vol. 18, №11. – P. 1347–1352.
119. Hughes, J.M.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components / J.M.B. Hughes, N.B. Pride // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. - Vol. 186. - P. 132–139.
120. Hughes, J.M.B. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell components / J.M.B. Hughes, D.V. Bates // Respiratory physiology and neurobiology. – 2003. - Vol. 138. – P. 115–142.
121. Hughes, J.M.B. The DLNO/DLCO ratio: physiological significance and clinical implications / J.M.B. Hughes, A.T. Dinh-Xuan // Respiratory physiology and neurobiology. – 2017. – Vol. 241. – P. 17–22.
122. Hughes, J.M.B. The single breath transfer factor (Tlco) and the transfer coefficient (Kco): a window onto the pulmonary microcirculation / J.M.B. Hughes // Clin. Physiol. Funct. Imaging. - 2003. - Vol. 23. – P. 63–71.
123. Ishikawa, T. The impact of respiratory reactance in oscillometry on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / T. Ishikawa, H. Nishikiori, Y. Mori [et al.] // BMC pulmonary medicine. – 2024. – Vol. 24, №10. – P. 2-11.
124. Ivanova, O. Post-tuberculosis lung impairment: systematic review and meta-analysis of spirometry data from 14 621 people / O. Ivanova, V.S. Hoffmann, C. Lange [et al.] // European respiratory review. - 2023. - Vol. 32, №168. – P.220221.
125. Jin, J. Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications / J. Jin, S. Li, W. Yu [et al.] // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2018. – Vol. 13. – P. 375-384.

126. Joshi, A. Tuberculosis and Risk of Emphysema among US Adults in the NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study Cohort, 1971-1992 / A. Joshi, L.J. Su, M.S. Orloff // *Epidemiologia*. – 2023. - Vol. 4, №4. - P. 525-537.
127. Juan, P.T. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD / P.T. Juan, D.E. O'Donnell, J.M. Marín [et al.] // *Chest Journal*. – 2021. –Vol. 160, №3. – P.872-878.
128. Kefyalew, A.A. Tuberculosis related disability: a systematic review and meta-analysis / A.A. Kefyalew, W. Kinley, S. Colquhoun [et al.] // *BMC medicine*. – 2021. – Vol. 19, №1. – P.203.
129. Kim, S.H. Proposed Etiotypes for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Controversial Issues / S.H. Kim, J.Y. Moon, K.H. Min, H. Lee // *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. – 2024. – Vol. 87, №3. – P. 221-233.
130. Krabbe, J. Carbon monoxide and nitric oxide diffusion capacity of formerly exposed asbestos workers with high-resolution computed tomography in a cross-sectional study / J. Krabbe, D.J. Reimers, N. Otte [et al.] // *Scientific reports*. – 2025. – Vol. 15, №1. – P. 15380.
131. Krogh, M. The diffusion of gases through the lungs of man / M. Krogh, A. Krogh // *Journal Physiology*. – 1915. – Vol. 49, №4. – P. 271-300.
132. Leathart, G.L. Steady-state diffusing capacity determined by a simplified method / G.L. Leathart // *Thorax*. – 1962. – Vol. 17, №4. – P. 302-7.
133. Lee, H.J. Impulse oscillometry system for assessing small airway dysfunction in pediatric bronchiolitis obliterans; association with conventional pulmonary function tests / H.J. Lee, H.S. Kim, J.S. Yoon // *Public Library of Science one*. – 2023. – Vol. 18, № 2. – P. e0280309.
134. Lepri, G. The Performance of Pulmonary Function Tests in Predicting Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease in the European Scleroderma Trial and Research Database / G. Lepri, C. Bruni, L. Tofani [et al.] // *Diagnostics* – 2024. –Vol. 14, №3. – P. 295.

135. Macintyre, N. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide up-take in the lung. / N. Macintyre, R.O. Crapo, G. Viegi [et all.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, №4. - P. 720–735.
136. Magnussen, C. FEV1 and FVC predict all-cause mortality independent of cardiac function — Results from the population-based Gutenberg Health Study / C. Magnussen, F.M. Ojeda, N. Rzyeewa [et all.] // *International journal of cardiology.* – 2017. – Vol. 234. – P. 64–68.
137. Mancuzo, E.V. Spirometry results after treatment for pulmonary tuberculosis: comparison between patients with and without previous lung disease: a multicenter study / E.V. Mancuzo, E.M. Netto, N. Sulmonett [et all.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2020. – Vol. 46, №2. - P. 1-9.
138. Matesanz-López, C. Is Lung Function Measured by Oscillometry Useful in Interstitial Lung Diseases? / C. Matesanz-López, B. Raboso-Moreno, L.E. Saldaña-Pérez [et all.] // *Open respiratory archives.* – 2023. –Vol.6, №1. - P. 1-8.
139. Meyer, M. Pulmonary diffusion capacities for O<sub>2</sub> and CO measured by a rebreathing technique / M. Meyer, P. Scheid, G. Riepl [et al.] // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* – 1981. - Vol. 51, №6. - P. 164350.
140. Migliori, G.B. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease / G.B. Migliori, F.M. Marx, N. Ambrosino [et all.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease.* – 2021. – Vol. 25, №10. - P. 797–813.
141. Mori, Y. Respiratory reactance in forced oscillation technique reflects disease stage and predicts lung physiology deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis / Y. Mori, H. Nishikiori, H. Chiba [et all.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2020. –Vol. 275. – P. 103386.
142. Mpagama, S.G. The burden and determinants of post-TB lung disease / S.G. Mpagama, K.S. Msaji, O. Kaswaga [et all.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease.* – 2021. - Vol. 25, №10. – P. 846-853.
143. Muñoz-Torrico, M. Functional impact of sequelae in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis / M. Muñoz-Torrico, S. Cid-Juárez, L. Gochicoa-

- Rangel [et all.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2020. – Vol. 24, №7. – P. 700-705.
144. Neder, J.A. Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine / J.A. Neder, D.C Berton., P.T. Muller [et all.] // Clin. Chest Med. – 2019. - Vol.40. – P. 285-305.
145. Neder, J.A. Transfer coefficient of the lung for carbon monoxide and the accessible alveolar volume: Clinically useful if used wisely. / J.A. Neder, M. Marillier, A.C. Bernard [et al.] // Breathe. – 2019. - Vol. 15. – P.69–76.
146. Ogilvie, C. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide / C. Ogilvie, R. Forster, W. Blakemore [et all.] // The Journal of clinical investigation. -1957. – Vol. 36, №1. – P. 1-17.
147. Oldham, J.M. Changes in Lung Function and Mortality Risk in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis / J.M. Oldham, L.N. Megan, D.M. Wojdyla [et all.] // Chest. – 2025. – Vol. 26. - P. S0012-3692(25)00267-3.
148. Oostveen, E. ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments / E. Oostveen, D. MacLeod, H. Lorino [et all.] // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 22, №6. - P. 1026-1041.
149. Otis, A.B. Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation / A.B. Otis, C.B. McKerrow, R.A. Bartlett [et al.] // J. Appl. Physiol. - 1956. - Vol. 8. – P. 427–443.
150. Panda, A. Correlation of chest computed tomography findings with dyspnea and lung functions in posttubercular sequelae / A. Panda, A.S. Bhalla, R. Sharma [et all.] // Lung India. – 2016. - №33. – P. 592-599.
151. Patil, S. Pulmonary functions' assessment in post-tuberculosis cases by spirometry: Obstructive pattern is predominant and needs cautious evaluation in all treated cases irrespective of symptoms / S. Patil, R. Patil, A. Jadhav // Int. J. Mycobacterial. – 2018. - №7. – P. 128-133.

152. Pellegrino, R. Interpretative strategies for lung function tests. / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2005. - Vol. 26. – P. 948-968.
153. Petersson, J. Gas Exchange in the Lung / J. Petersson, W. G. Robb // *Semin Respir. Crit Care Med* – 2023. – Vol. 44, №5. – P. 555-568.
154. Pourali, F. Relationship between smoking and tuberculosis recurrence: A systematic review and meta-analysis / F. Pourali, M. Khademloo, S. Abedi [et al.] // *The Indian journal of tuberculosis.* – 2023. – Vol.70, №4, - P. 475-482.
155. Quanjer, P.H. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P.H. Quanjer, G.J. Tammeling, J.E. Cotes [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6, №16. – P. 5-40.
156. Raghu, G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, L. Richeldi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. - Vol. 205. - P. 18–47.
157. Ravimohan, S. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology / S. Ravimohan, H. Kornfeld, D. Weissman, G.P. Bisson // *Eur. Respir Rev.* – 2018. - Vol. 27, №147. – P. 170077.
158. Roberts, C.M. Multi-breath and single breath helium dilution lung volumes as a test of airway obstruction / C.M. Roberts, K.D. MacRae, W.A. Seed // *Eur. Respir. J.* – 1990. - Vol. 3, №5. - P. 515-20.
159. Rotundo, S. Incipient tuberculosis: a comprehensive overview / S. Rotundo, M.T. Tassone, F. Serapide [et al.] // *Infection.* – 2024. –Vol. 52. –P. 1215-1222.
160. Roughton, F.J. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries / F.J. Roughton, R.E. Forster // *J. Appl. Physiol.* – 1957. –Vol. 11, №2. - P. 290-302.

161. Salati, M. Risk Stratification in Lung Resection / M. Salati, A. Brunelli // Current surgery reports. – 2016. –Vol. 4, №11. - P. 37.
162. Sehgal, I.S. Burden, clinical features, and outcomes of post-tuberculosis chronic obstructive lung diseases / I.S. Sehgal, S. Dhooria, H.J.F. Salzer, A. Ritesh // Current opinion in pulmonary medicine. - 2024. –Vol. 30, №2. – P. 156-166.
163. Shimizu, K. Pathophysiological and Clinical Implication of Diffusing Capacity for CO (DLco) and Krogh Factor (Kco): How Do DLco and Kco Differentiate Various Lung Diseases? / K. Shimizu // Structure-Function Relationships in Various Respiratory Systems, Respiratory Disease Series: Diagnostic Tools and Disease Managements / Springer Nature Singapore Pte Ltd. - 2020. - P. 221-237.
164. Smith, H.J. Forced oscillation technique and impulse oscillometry / H.J. Smith, P. Reinhold, M.D. Goldman / Lung function testing: European Respiratory Society Monograph. - 2005. - P. 72-105.
165. Stanojevic, S. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests / S. Stanojevic, D.A. Kaminsky, M.R. Miller [et all.] // Eur. Respir. J. – 2022. –Vol. 60, №1. – P. 2101499.
166. Steenhuis, L.H. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension / L.H. Steenhuis, H.J.M. Groen, G.H. Koëter, Th. W. Van der Mark // Eur. Respir J. - 2000. №16. -P. 276-281.
167. Sy, K.T. Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Attributable to Tuberculosis: A Microsimulation Study / K.T. Sy, E. Horváth-Puhó, H.T. Sorensen [et all.] // American journal of epidemiology. – 2023. –Vol. 192, №6. – P. 908-915.
168. Takeichi, N. Comparison of impedance measured by the forced oscillation technique and pulmonary functions, including static lung compliance, in obstructive and interstitial lung disease / N. Takeichi, H. Yamazaki, K. Fujimoto // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2019. –Vol.24, №14. - P. 1109-1118.
169. Tallec, E.L. Prognostic value and predictors of the alteration of the diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide in systemic lupus erythematosus / E.L.

- Tallec, C. Bourg, G. Bouzillé [et all.] // *Rheumatology*. – 2024. –Vol. 63, №8. –P. 2178-2188.
170. Tengku, N.F. Predictors of tuberculosis disease in smokers: a case-control study in northeastern Malaysia / N.F. Tengku, M.Z. Wan, R.A. Samat, N.H. Rosmawati // *Peer J*. – 2022. – Vol. 10. – P. e13984.
171. Thomson, H. A new understanding of clinical patterns in post-TB lung disease / H. Thomson, N. Baines, T. Huisamen [et all.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2024. - Vol. 28, №3. - P. 115-121.
172. Torres-Castro, R. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Torres-Castro, L. Vasconcello-Castillo, X. Alsina-Restoy [et all.] // *Pulmonology*. - 2021. - Vol. 27, №4. – P. 328-337.
173. Viegi, G. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide: effects of adjustment for inspired volume dead space, carbon dioxide, hemoglobin and carboxyhemoglobin. / G. Viegi, S. Baldi, E. Begliomini [et all.] // *Respiration*. – 1998. - Vol. 65, №1. – P. 56-62.
174. Wanger, J. Standardisation of the measurement of lung volumes / J. Wanger, J. L. Clausen, A. Coates [et all.] // *Eur. Respir. J.* - 2005 - Vol. 26, – №3. – P.511-522.
175. Wei, X. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease / X. Wei, Z. Shi, Y. Cui [et all.] // *Medicine*. – 2017. - Vol. 96, №46. – P. e8543.
176. WHO. Global tuberculosis report, 2024 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
177. WHO. The end TB strategy, 2015 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTML-TB-2015.19>
178. Xing, Z. Airflow obstruction and small airway dysfunction following pulmonary tuberculosis: a cross-sectional survey / Z. Xing, T. Sun, J.P. Janssens, D. Chai, W. Liu [et all.] // *Thorax*. – 2023. - Vol. 78, №3. – P. 274-280.

179. Yablonskii, P. K. Surgical resection in the treatment of pulmonary tuberculosis / P.K. Yablonskii, G.G. Kudriashov, A.O. Avetisyan // Thoracic surgery clinics. - 2019. - Vol. 29, №1. – P.37-46.
180. Yamagami, H. Association between respiratory impedance measured by forced oscillation technique and exacerbations in patients with COPD / H. Yamagami, A. Tanaka, Y. Kishino [et all.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2017. - Vol. 22, №13. – P. 79-89.
181. Yamamoto, Y. Respiratory Impedance is Associated with Ventilation and Diffusing Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Combined with Emphysema / Y. Yamamoto, H. Hirata, T. Shiroyama [et all.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2022. - Vol. 1, №17. – P. 1495-1506.

## Приложение А

**Алгоритм дифференциальной диагностики синдромов нарушений легочного газообмена М.Ю. Каменева [17, 18].**

Синдромы:	Характеристика:
Синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (АКМ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение ДСЛ;</li> <li>• АО в пределах нормы;</li> <li>• ΔОЕЛ в пределах нормы.</li> </ul>
Синдром «воздушной ловушки»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение ДСЛ;</li> <li>• АО в пределах нормы;</li> <li>• Увеличение ΔОЕЛ.</li> </ul>
Синдром сокращения поверхности газообмена	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение ДСЛ;</li> <li>• Снижение АО;</li> <li>• ΔОЕЛ в пределах нормы.</li> </ul>
Синдром смешанных нарушений газообмена	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение ДСЛ;</li> <li>• АО в пределах нормы;</li> <li>• Увеличение ΔОЕЛ.</li> </ul>

## Приложение Б

**Шкала ординальной квантификации клинических проявлений по  
И.А. Волчегорскому  
[8].**

Симптом и его градация в баллах	
Кашель	0 - отсутствует; 1 - сухой; 2 - со слизисто-гнойной мокротой; 3 - с гнойной мокротой.
Наличие крови в мокроте	0 - отсутствует; 1 - кровохарканье; 2 - кровотечение.
Температура тела	0 - нормальная (до 36,9 <sup>0</sup> С); 1 - субфебрильная (от 37,0 до 37,9 <sup>0</sup> С); 2 - фебрильная (от 38 <sup>0</sup> С).
Потливость	0 - отсутствует; 1 - незначительная, чаще в ночное время; 2 - постоянная.
Снижение массы тела за последние 3 месяца	0 - отсутствует; 1 - до 5 кг; 2 - от 6 до 10 кг; 3 - 10 кг и более.
Боли в грудной клетке	0 - нет; 1 - есть.
Одышка	0 - нет; 1 - только при физической нагрузке; 2 - в покое.
Слабость	0 - нет; 1 - незначительная; 2 - выраженная.
Суммарный показатель	Минимально 0 баллов Максимально 17 баллов

## Приложение В

**Варианты нарушений вентиляции легких, определяемые методом спирометрии и бодиплетизмографии [66, 152].**

Тип вентиляционных нарушений	ОЕЛ	ООЛ	ООЛ/ОЕЛ
Обструкция	Норма/↑	↑	↑
Рестрикция	↓	↓	Норма
Смешанный вариант	↓	↑	↑