

Кокорина Елена Васильевна

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

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор **Яблонский Петр Казимирович**

Кандидат медицинских наук **Кирюхина Лариса Дмитриевна**

Официальные оппоненты:

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующая

Каменева Марина Юрьевна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.065.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, дом 2-4, тел. (812) 775-75-55

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.spbniif.ru и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, тел. (812) 775-75-55)

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Газообмен является основной функцией легких. Исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) количественно отражает состояние процесса легочного газообмена и помогает понять механизмы переноса кислорода в кровь и удаления углекислого газа из организма (Неклюдова Г.В. и др., 2020; Petersson J., 2023). Изучая диффузию газов, можно диагностировать и контролировать заболевания, связанные с нарушением легочного газообмена. Изменения ДСЛ встречаются, как при клинических состояниях с развитием обструкции дыхательных путей и неравномерности вентиляции (Савушкина О.И., 2019; Минеева Е.Е., 2024; Juan P.T., 2021; Balasubramanian A., 2024), так и при заболеваниях, характеризующихся поражением интерстициальной легочной ткани и развитием рестриктивных нарушений (Каменева М.Ю., 2018; Юрина С.М., 2023; Эргешова Л.А., 2024; Distler O., 2020; Talles E. L., 2024).

Состояние легочного газообмена учитывается при оценке рисков резекции легких у онкологических больных (Левченко К. С., 2019; Романихин А.И., 2021; Neder J.A., 2019; Iozefi K.D., 2022). 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 (Эргешов А.Э., 2018; Yablonskii P.K., 2019). Однако состоянию легочного газообмена при туберкулезе легких (ТЛ) посвящены единичные исследования (Нефедов В.Б., 1996; Кирюхина Л.Д., 2020, 2023; Brian W. A., 2020; Gupta A., 2022). Даже при адекватном лечении туберкулез легких может привести к различным вариантам нарушения механики дыхания, но их влияние на состояние легочного газообмена изучено недостаточно (Кирюхина Л.Д., 2020; Чушкин М.И., 2021, 2024; Brian W.A., 2020; Allwood B.W., 2020). Состояние ДСЛ при туберкулезе легких недооценивается, так как многие врачи считают, что нарушение переноса кислорода напрямую связано только с нарушением диффузии при легочном фиброзе или утолщении альвеолярной мембраны, не учитывая другие факторы, которые могут изменить диффузионную способность.

Поэтому совершенствование знаний о состоянии легочного газообмена у пациентов с ТЛ является актуальной научной задачей, способствующей подбору оптимальной стратегии лечения на основе 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. Это подтверждает 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 M.V. Gupta отмечалось снижение ДСЛ той или иной степени выраженности у пациентов, излеченных от ТЛ. Более чем у половины пациентов со снижением легочного газообмена вентиляционные нарушения не выявлялись (Gupta M.V., 2022). В исследовании W.A.

Brian снижение легочного газообмена регистрировалось 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).

К одним из самых ранних публикаций относятся работы группы ученых из Центрального научно-исследовательского института туберкулеза под руководством В.Б. Нефедова (Нефедов В.Б. и др., 1996). Однако в этих исследованиях изучение ДСЛ проводилось на ограниченной выборке пациентов при устойчивом состоянии дыхания – методом «steady-state», который в настоящее время не применяется. 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 мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) и от выраженности нарушений капиллярного легочного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии (Кирюхина Л.Д. и др., 2013, 2015). Были получены данные, показывающие наличие нарушения легочного газообмена у пациентов даже при ограниченном объеме специфического поражения (Кирюхина Л. Д. и др., 2015). Анализа особенностей легочного газообмена при различных клинических формах, влиянии клинического статуса пациентов и состояния вентиляционной функции легких не проводилось.

При интерпретации результатов исследования легочного газообмена при ТЛ в настоящее время опираются только на величину ДСЛ, не учитывая другие параметры, которые способствуют выделению механизмов его нарушения. Накопленный опыт ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в функциональном обследовании системы дыхания пациентов с ТЛ позволяет определить особенности нарушений легочного газообмена у больных туберкулезом легких и выделить ведущие механизмы снижения диффузионной способности при различных формах туберкулеза.

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 причины нарушения легочного газообмена у больных с различными клинико-рентгенологическими формами туберкулеза легких.

Научная новизна 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 A_X .

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

Выбор методов исследования обусловлен использованием общенаучных (сбор, систематизация и анализ материала) и специальных методов в сочетании с принципами надлежащей клинической практики. Актуальность темы исследования, цели и задачи были определены на основании анализа зарубежных и отечественных научных источников по теме исследования. Объект исследования - 608 пациентов, с верифицированным диагнозом туберкулез легких, проходивших курс лечения туберкулеза легких в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Предмет исследования - особенности нарушений легочного газообмена. Для получения необходимой информации были выполнены стандартные общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Комплексный анализ функции внешнего дыхания включал выполнение диффузионной способности легких методом одиночного вдоха с задержкой

дыхания, а также спирографию, бодиплетизмографию и импульсную осциллографию. Были проанализированы данные компьютерной томографии органов грудной клетки, а также показатели косвенной оценки состояния легочного кровотока методом перфузионной сцинтиграфии. Информация о выраженности клинической симптоматики была получена путем очного анкетирования больных. Также были проанализированы результаты гистологического исследования биопсийного материала 35 пациентов, которые прошли хирургический этап лечения туберкулеза легких по решению хирургической комиссии. Статистический анализ проведен с помощью стандартных прикладных программ.

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 альвеоларно-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. Степень достоверности и апробация результатов исследования обоснованность и достоверность результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных (608 больных), использованием современных методов исследования и статистически значимыми связями.

Результаты исследования внесены в практику отделения функциональной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России для выявления синдромов нарушения легочного газообмена у пациентов туберкулезом легких. Материалы научной работы используются в практике обучения врачей-фтизиатров, пульмонологов, торакальных хирургов в цикле лекций по функциональной диагностике системы внешнего дыхания учебного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Основные положения исследования доложены и обсуждены на XI, XII и XIII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2022, 2023, 2024); на VI и VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики» (Воронеж, 2022, Иваново 2024), на 30-ом Конгрессе Всемирного общества сердечно-сосудистых и торакальных хирургов (Санкт-Петербург, 2022), Научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения М.С. Кушаковского «Инструментальная диагностика в руках клинициста» (Санкт-Петербург, 2023), XV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции по Функциональной диагностике 2023 (Москва 2023), XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва 2023), 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: доклад на 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»; доклад на XXV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом (Москва, 2025) на тему «Определение ведущих механизмов нарушения легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких».

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и образования Российской Федерации, для публикации результатов диссертационных работ, в том числе 1 – входит в международную реферативную базу данных Scopus. Зарегистрирована база данных (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622726 от 14.06.2024).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют области исследования специальности 3.1.26. Фтизиатрия по пункту 6; специальности 3.1.29. Пульмонология по пункту 1.

Личный вклад автора. Совместно с научным руководителем поставлены цели и задачи научного исследования. Самостоятельно разработан дизайн исследования, произведен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Осуществлен набор клинического материала и составление базы данных, включающую в себе информацию о результатах клинического, функционального обследования у пациентов с туберкулезом легких. Проведена работа с архивными материалами. Автор лично проводил комплексное функциональное обследование пациентов, включающее спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, импульсную осциллометрию. Проведены опросы клинического состояния пациентов по специальным опросникам. Все результаты исследования получены, статистически обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 180 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, дальнейших возможностей разработки темы исследования и списка литературы. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 35 рисунками. Список литературы включает 181 источников, среди которых 83 работ отечественных авторов и 98 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для решения поставленных задач проанализированы результаты обследования 608 пациентов с ТЛ, которые проходили лечение на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с 2013 до 2022 годов. *Критерии включения:* 1) возраст от 18 лет; 2) верифицированный диагноз ТЛ (этиологическими либо гистологическими методами); 3) наличие информированного добровольного согласия пациента. *Критерии исключения:* 1) неспецифические заболевания органов дыхания; 2) курение в анамнезе более 10 пачка/лет; 3) операции на органах грудной клетки в анамнезе; 4) наличие злокачественного процесса любой локализации; 5) отказ пациента от исследования.

Среди обследованных пациентов 244 (40,1%) мужчины и 364 (59,9%) женщины преимущественно молодого возраста (Me 30 лет (25,0;38,0)). В структуре клинических форм преобладал фиброзно-кавернозный ТЛ – 240 (39,5%) случаев, следующие по частоте туберкулемы – 129 (21,2%), инфильтративный туберкулез – 121 (19,9%), кавернозный туберкулез – 84 (13,8%) и диссеминированный туберкулез – 34 (5,6%). Бактериовыделение определялось у 331 (57,6%) пациентов, у 199 пациентов без бактериовыделения на момент госпитализации были проанализированы данные догоспитального этапа. Наличие лекарственной чувствительности определялось у 213 (40,2%), МЛУ в 202 (38,1%) случаев и ШЛУ – в 115 (21,7%). Чаще всего длительность течения ТЛ было менее 1 года – у 251 (42,5%) человек; у 225 (38,1%) пациентов длительность ТЛ составляла от 1 года до 5 лет; у 72 (12,2%) от 5 до 10 лет и у 42 (7,2%) более 10 лет.

Определяли выраженность клинической симптоматики (по шкале ординальной оценки И.А. Волчегорского), статус и индекс курения. Выраженность специфического поражения определяли путем проведения мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной

клетки (МСКТ ОГК) с автоматическим анализом объема поражения и зон деструкции программой Nodule Analysis (3D – автоматический анализ легочных фокусов и очагов для определения объемов, размера и плотности) совместно с ведущим научным сотрудником направления «Лучевая диагностика» ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, кандидатом медицинских наук Гавриловым Павлом Владимировичем. Для анализа состояния капиллярного легочного кровотока в пораженном и контралатеральном легком выполнялась перфузионная сцинтиграфия легких, результаты которой оценивали совместно с ведущим научным сотрудником направления «Лучевая диагностика» ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, доктором медицинских наук Савиным Игорем Борисовичем.

У 35 пациентов, у которых по решению хирургического совета был выполнен оперативный этап лечения ТЛ, проведено гистологическое исследование резецированных участков легких. Микроскопический анализ наличия и оценки степени активности воспалительного процесса (Ариэль Б.М., 2006), а также наличие участков сформированных рубцовых изменений, окружающей очаг специфического поражения, наличие отека, гиперемии и железистых разрастаний бронхиального эпителия проводился совместно с заведующей патологоанатомическим отделением, кандидатом медицинских наук Татьяной Александровной Новицкой.

Оценку вентиляционных нарушений выполняли классическими методами изучения механики дыхания - спирометрия и бодиплетизмография. Анализировали следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$); отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$); среднюю объемную скорость выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$); общую емкость легких (ОЕЛ); жизненную емкость легких (ЖЕЛ); остаточный объем легких (ООЛ), R_{tot} – аэродинамическое сопротивление за полный дыхательный цикл. Полученные результаты были сопоставлены с референсными значениями, основанными на стандартах должных величин (д.в.) Европейского общества угля и стали (1993).

Исследование ДСЛ проводили методом одиночного вдоха с задержкой дыхания с многокомпонентной газовой смесью с концентрацией монооксида углерода (СО) 0,25%, гелия (Не) - 9%, 19% кислорода, остальное - азот. Анализировали трансфер-фактор (ДСЛ) с коррекцией по гемоглобину, альвеолярный объем (АО), трансфер коэффициент (ДСЛ/АО). За снижение ДСЛ принимали значения меньше нижней границы нормы (НГН) (z оценка менее -1,645). Для расчета невентируемого объема легких (объем «воздушной ловушки» $\Delta ОЕЛ$) определяли разницу величин ОЕЛ, измеренных методами бодиплетизмографии и разведением инертного газа (гелия). Повышение $\Delta ОЕЛ > 0,5$ л рассматривалось как патологическое (Wade J.F. et al., 1991). По сочетанию изменений АО и $\Delta ОЕЛ$ были выделены синдромы нарушений легочного газообмена (Каменева М.Ю., 2015).

По результатам импульсной осциллометрии (ИОС) анализировали: общее дыхательное сопротивление на частоте 5 Гц (Z_{rs5}), резистанс на частоте 5 Гц (R_{rs5}) и 20 Гц (R_{rs20}), абсолютную частотную зависимость резистанса, определяемую как разность между величиной резистанса на частоте 5 и 20 Гц (R_{rs5-20}), реактанс на частоте 5 Гц (X_{rs5}), отклонение X_{rs5} от

должной (ΔX_{rs5}), резонансную частоту (F_{res}), площадь под кривой реактанса между 5 Гц и F_{res} (AX).

Исследование функции внешнего дыхания проводили на комплексной установке экспертной диагностики функции внешнего дыхания «MasterScreen Body Diffusion» и «MasterScreen IOS» (VIASYS Healthcare, Германия) согласно международным рекомендациям по стандартизации легочных функциональных тестов (Graham B. L. et al., 2017, 2019; King G.G. et al., 2020; Stanojevic S. et al., 2022).

Статистический анализ производился с использованием языка программирования R (версия 4.2.2) и Statistica 13 (лицензия № JPZ9081943829ARCN6ACD-L), Medcalc 15.8. Оценка нормальности распределения данных выполнялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные описывались как среднее (стандартное отклонение) или медиана (25-й, 75-й перцентили) в зависимости от характера распределения. Для сравнения групп между собой с распределением отличным от нормального использовался U-критерий Манна-Уитни, при сравнении более, чем двух независимых выборок - однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при выявлении статистической значимости выполнялся пост-хок тест Тьюки. Для категориальных данных использовался критерий χ^2 , при выявлении статистической значимости выполнялся попарный тест Фишера. Корреляционный анализ с построением корреляционных матриц выполняли с использованием ранговой корреляции Спирмена, для выявления значимых взаимосвязей. Для множественных сравнений была выполнена модель множественной регрессии. Для определения чувствительности и специфичности параметров ДСЛ проведен ROC-анализ с оценкой площади под кривой (AUC – area under ROC-curve). Для всех произведённых тестов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для решения первой задачи оценили состояние легочного газообмена при разных клинических формах ТЛ. Снижение ДСЛ наблюдалось при всех клинических формах ТЛ, но наиболее часто встречалось при ФКТ (93,7% случаев) и при диссеминированном туберкулезе (79,4%) (рис. 1).

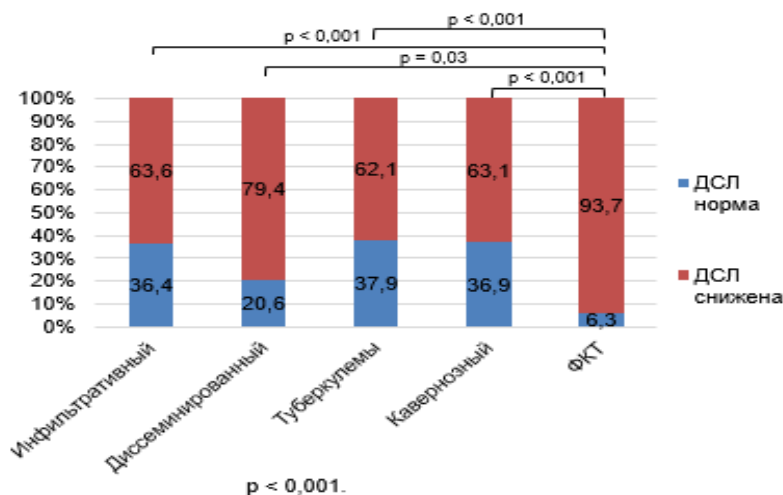


Рисунок 1 - Частота снижения ДСЛ при различных клинических формах туберкулеза легких

Значительное снижение ДСЛ (< 60% должной) встречалось более чем в половине случаев у пациентов с ФКТ (56,9%) и в 29,6% при диссеминированном ТЛ. Резкие нарушения легочного газообмена (< 40% должное), встречались только при ФКТ (7,6%) (рис. 2).

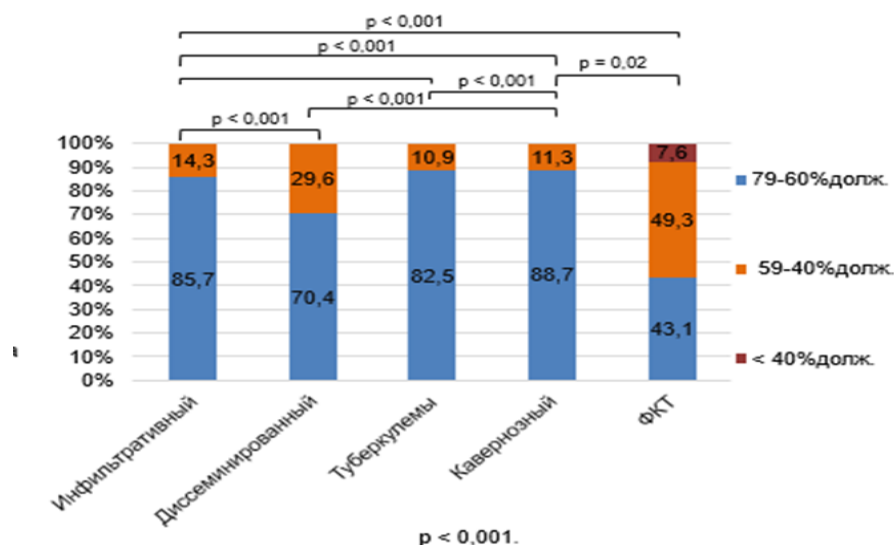


Рисунок 2 - Степень снижения ДСЛ при различных клинических формах туберкулеза легких

С целью предсказания ДСЛ на основании данных о диагнозе и длительности течения туберкулёза была построена модель множественной регрессии (табл. 1). Полученная модель показала, что длительность течения заболевания от 5 до 10 лет и более 10 лет связана со средним снижением ДСЛ на 7,6 % и 6,7 % соответственно по сравнению с длительностью менее 1 года. Также было выявлено, что диссеминированный туберкулез ассоциирован со средним снижением ДСЛ на 7 %, а ФКТ на 8,5% по сравнению с инфильтративным туберкулезом. Лекарственная устойчивость (МЛУ, ШЛУ) не показала значимого воздействия на состояние легочного газообмена по сравнению с лекарственно чувствительной формой МБТ. В целом, данная модель объясняет 24,1% вариабельности ДСЛ (скорректированный $R^2 = 0,225$). Значение F-статистики модели равно 14,35 ($p < 2,2 \times 10^{-16}$), что свидетельствует о её статистической значимости.

Таблица 1 - Модель множественной регрессии зависимости ДСЛ от особенностей ТЛ

Показатели	Коэффициент	Стандартная ошибка	t	p
Свободный член	72,44	1,35	53,68	-
Длительность ТЛ: 1–5 лет	-1,86	1,43	-1,27	0,146
Длительность ТЛ: 5–10 лет	-7,64	2,03	-3,76	<0,001
Длительность ТЛ: >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	2,143	3,271	0,655	0,51
ШЛУ	5,648	3,306	1,708	0,09

В группе пациентов со сниженным легочным газообменом статистически значимо чаще встречались такие симптомы, как кашель с гнойной мокротой (7,1% vs 1,6%), фебрильная лихорадка (22,2% vs 7,4%), одышка (33,7% vs 15,6%), слабость (47,7 vs 27,9%) ($p < 0,001$). Корреляционный анализ показал связь между ДСЛ и выраженностью клинических проявлений ТЛ по шкале ординальной квантификации И.А. Волчегорского ($r = -0,34$, $p < 0,001$).

При оценке влияния распространённости специфического поражения на состояние легочного газообмена оказалось, что при увеличении объема поражения более 20000 мм³ в 1,5 раза увеличивается частота выявления сниженной ДСЛ (рис. 3).

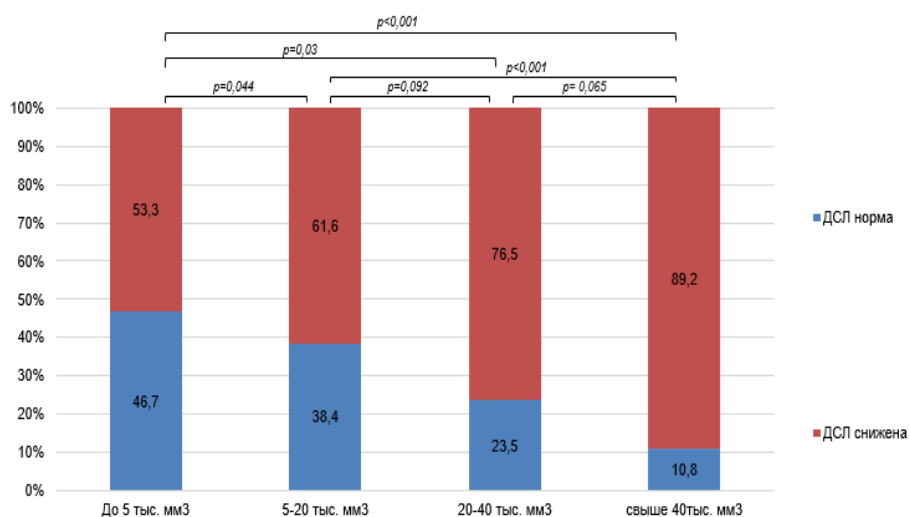


Рисунок 3 - Частота снижения ДСЛ при различном объеме специфического поражения (n=310)

Выявлена умеренная негативная взаимосвязь ДСЛ со степенью потери капиллярного легочного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии как на стороне поражения ($r = -0,54$, $p < 0,05$), так и в контрлатеральном легком ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Установлено, что снижение легочного кровотока более чем на 30% ассоциируется с 1,6-кратным увеличением частоты снижения ДСЛ (рис. 4). При этом при резкой степени потери легочного кровотока (более 60%) преобладала значительная степень снижения ДСЛ (в 76,5% случаев). В структуре клинических диагнозов при выраженной (31-60%) и резкой (более 60%) степени потери капиллярного кровотока преобладали ФКТ (67,0% и 88,9%, соответственно).

Корреляционный анализ данных гистологического исследования операционного материала и диффузионной способности легких продемонстрировал наличие умеренной отрицательной взаимосвязи между ДСЛ и наличием рубцовых изменений легочной ткани, окружающей очаг специфического поражения ($r = -0,46$, $p < 0,05$) и железистых разрастаний бронхиального эпителия ($r = -0,51$, $p < 0,05$). Взаимосвязей между ДСЛ и такими гистологическими характеристиками, как активность специфического воспаления, отек, гиперемия, выявлено не было. Этот факт подтверждает, что состояние легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких взаимосвязано с морфологическими изменениями легочной ткани, формирующимися при хроническом течении заболевания.

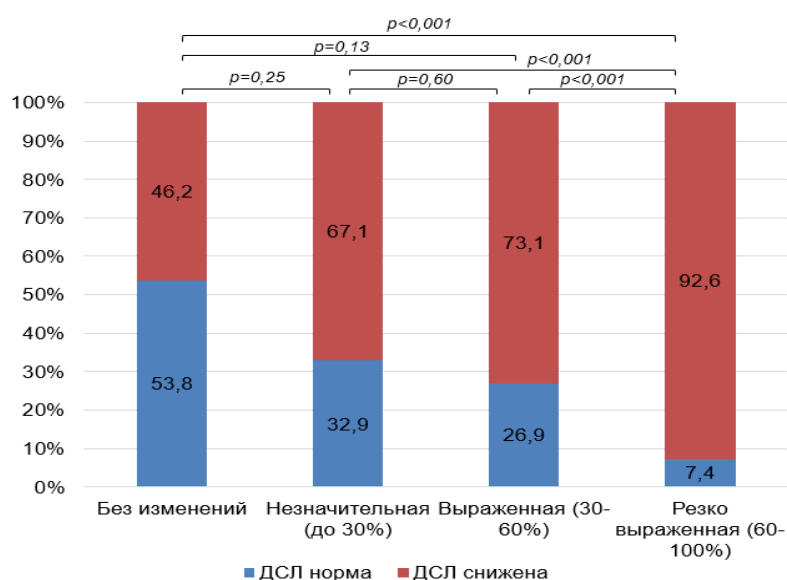


Рисунок 4 - Частота снижения ДСЛ при разной степени потери капиллярного легочного кровотока (n=256)

Таким образом, выявлена статистически значимая взаимосвязь патологического изменения показателей легочного газообмена с длительностью течения заболевания, клинической формой ТЛ, выраженностью клинических симптомов, распространенностью туберкулезного процесса в легких. Увеличение суммарного объема специфического поражения легочной ткани по данным МСКТ и степени потери легочного капиллярного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии приводило к увеличению частоты нарушения легочного газообмена. Снижение показателей легочного газообмена ассоциировалось с наличием морфологических признаков, характерных для хронического течения заболевания, которые были подтверждены данными гистологического исследования.

Для решения второй задачи пациенты разделены на 2 группы в зависимости от состояния легочного газообмена: 1-я группа с ДСЛ в норме, 2-я группа - со сниженной ДСЛ (табл. 2). Параметры, характеризующие ограничение воздушного потока (ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) и легочные объемы (ОЕЛ, ЖЕЛ, АО) были значительно ниже в группе со сниженной ДСЛ ($p<0,001$) (табл. 2). Не было обнаружено существенной разницы в величине ООЛ, однако показатель «воздушной ловушки» Δ ОЕЛ был повышен в группе со сниженной ДСЛ ($p<0,001$) (табл.2).

Таблица 2 - Показатели респираторной функции в группах с нормальной и сниженной ДСЛ

Показатели	ДСЛ норма (n=146)	ДСЛ снижена (n=462)	p
ОФВ ₁ , % д.в.	102,4 (94,5; 114,7)	84,0 (65,6; 100,3)	< 0,001
ОФВ ₁ /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
ДСЛ, % д.в.	86,7 (83,2; 94,0)	65,1 (55,5; 72,2)	< 0,001
ДСЛ/АО, % д.в.	86,6 (80,4; 93,2)	74,1 (66,9; 80,5)	< 0,001
АО, % д.в.	102,9 (96,9; 109,3)	74,1 (66,9; 80,5)	< 0,001
ΔОЕЛ, л	0,41 (0,16; 0,65)	0,54 (0,30; 0,89)	< 0,001

Анализ частоты снижения ДСЛ при различных вариантах вентиляционных нарушений представлен на рисунке 5. Выявлено, 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 большинства пациентов с ТЛ (83%). У пациентов без вентиляционных нарушений более чем в половине случаев также встречалось снижение ДСЛ (64,5%).

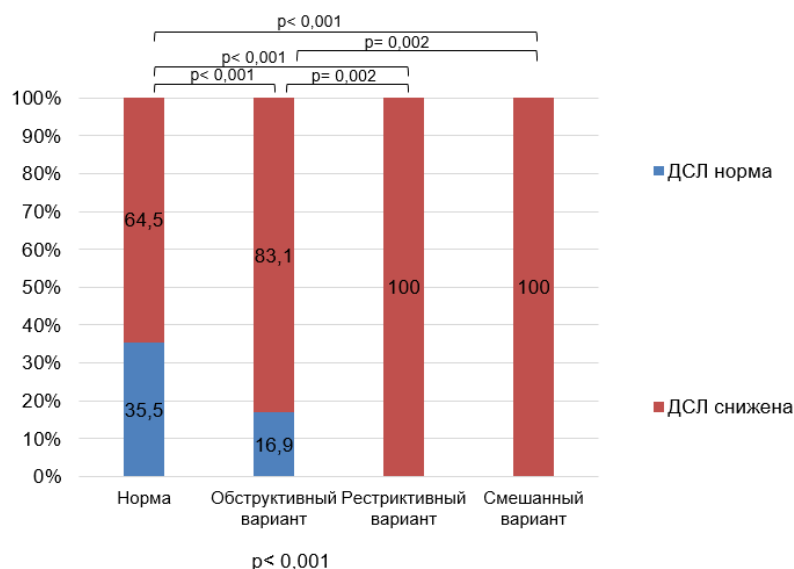


Рисунок 5 - Частота нарушений ДСЛ при различных вариантах вентиляционных нарушений (n=608)

На рисунке 6 представлена степень снижения ДСЛ при разных вариантах нарушения механики дыхания. При рестриктивном и смешанном вариантах вентиляционных нарушений преобладала значительная степень снижения ДСЛ (79,5% и 79,6%, соответственно). При обструктивном варианте нарушения значительные нарушения ДСЛ встречались реже (47,1%). У пациентов без вентиляционных нарушений значительных нарушений газообмена не выявлено.

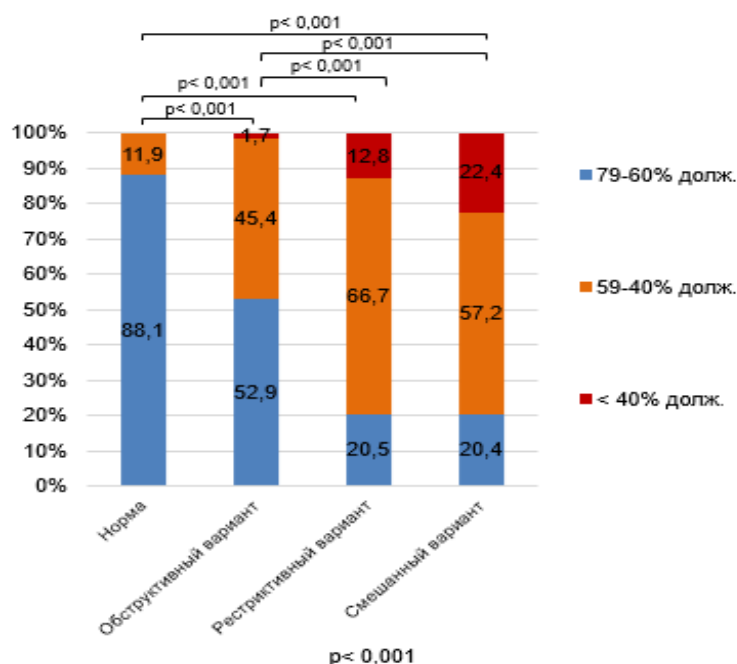


Рисунок 6 - Выраженность снижения ДСЛ при разных вариантах вентиляционных нарушений (n=462)

При корреляционном анализе зависимости ДСЛ и параметров вентиляции были выявлены умеренные взаимосвязи снижения ДСЛ с изменением легочных объемов (ОЕЛ, ЖЕЛ), а также с невентируемым объемом легких (Δ ОЕЛ). Наиболее значимые связи были выявлены между ДСЛ и показателями, характеризующими проходимость дыхательных путей (ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅, R_{tot}) (табл. 3).

Таблица 3 - Коэффициенты корреляции по Спирмену между параметрами спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности легких

Показатели	r Спирмена
ФЖЕЛ, % д.в.	0,63*
ОФВ ₁ , % д.в.	0,65*
ОФВ/ФЖЕЛ, %	0,36*
СОС ₂₅₋₇₅ , % д.в.	0,53*
R _{tot} , % д.в.	-0,43*
ОЕЛ, % д.в.	0,51*
ЖЕЛ, % д.в.	0,64*
ООЛ, % д.в.	-0,03
Δ ОЕЛ, л	-0,37*

Примечание: *p<0,05.

С целью предсказания величины ДСЛ (% от должного) на основании данных функциональных характеристик классических методов исследования была построена модель множественной регрессии (табл. 4). Полученная модель показала, что такие параметры, как ОЕЛ,

ОФВ1 и «объем воздушной ловушки» ΔОЕЛ, вносят значительный вклад в нарушение легочного газообмена. Снижение ОЕЛ на 1% оказывает отрицательное действие и связано со средним снижением ДСЛ на 0,37% ($p < 0,001$), снижение ОФВ1 на 1% связано со снижением ДСЛ на 0,19% ($p = 0,007$), а увеличение «объема воздушной ловушки» на 1л ассоциировано со снижением ДСЛ на 6,5% ($p < 0,001$). В целом, данная модель объясняет 54,5% вариабельности ДСЛ (скорректированный $R^2 = 0,5454$). 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.

Таблица 4 - Модель множественной регрессии зависимости ДСЛ от показателей классических методов исследования функции дыхания

Показатели	Коэффициент	Стандартная ошибка	t	p
Свободный член	27,34	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
ОФВ ₁ , % д.в.	0,193	0,04	4,318	0,007
ΔОЕЛ, л	-6,469	0,006	-6,266	$< 8,56e-10$

Таким образом, нарушение легочного газообмена у больных ТЛ зависит от состояния вентиляционной способности. Наиболее тяжелые изменения легочного газообмена были выявлены у пациентов с рестриктивным и смешанным вариантами нарушений механики дыхания. Наиболее значимо на величину ДСЛ у пациентов с ТЛ влияет снижение ОЕЛ и повышение объема «воздушной ловушки».

Для решения третьей задачи сопоставили состояние легочного газообмена и результаты импульсной осциллометрии. При наличии нарушений осцилляторной механики в 1,3 раза чаще встречались нарушения ДСЛ (рис. 7).

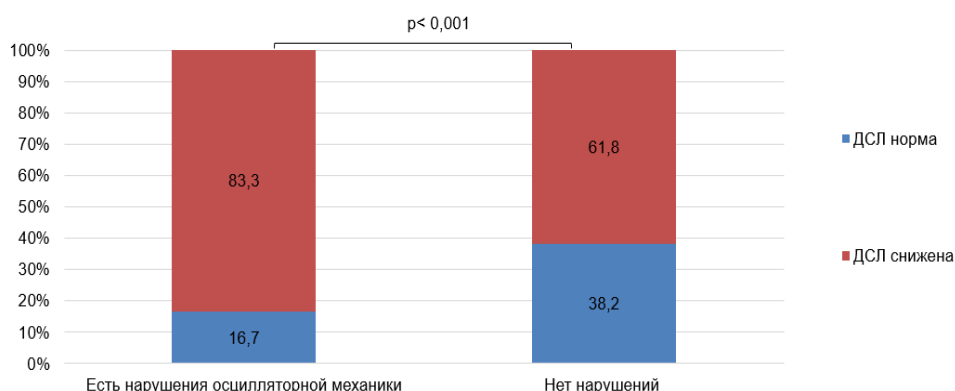


Рисунок 7 - Частота нарушения легочного газообмена при наличии и отсутствии нарушений механики дыхания по данным ИОС (n=293)

Результаты корреляционного анализа между ДСЛ, АО, ΔОЕЛ и показателями ИОС представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Коэффициенты корреляции по Спирмену параметров импульсной осциллометрии, диффузионной способности легких, альвеолярного и невентилируемого объемов

Показатели ИОС	ДСЛ, % д.в.	АО, % д.в.	ΔОЕЛ, л
Zrs5, % д.в.	-0,25*	-0,34*	0,15*
Rrs5, % д.в.	-0,20*	-0,29*	0,13
Rrs20, % д.в.	-0,05	-0,07	0,01
Rrs5-20, кПа/л/с	-0,30*	-0,39*	0,25*
ΔXrs5, кПа/л/с	-0,34*	-0,47*	0,14*
Fres, Гц	-0,35*	-0,47*	0,26*
АХ, кПа/л	-0,53*	-0,57*	0,31*

Примечание: * $p < 0,05$

Выявлена умеренная негативная взаимосвязь ДСЛ с частотной зависимостью резистанса (Rrs5–20), отражающей дистальную обструкцию, и с изменениями реактанса (ΔXrs5, Fres, АХ), характеризующими состояние респираторной зоны легких. Площадь реактанса АХ также показала умеренную негативную взаимосвязь с альвеолярным объемом (АО) и умеренную положительную взаимосвязь с невентилируемым объемом «воздушной ловушки» (ΔОЕЛ). Не выявлено взаимосвязи ДСЛ с резистансом на 20 Гц, отражающим сопротивление центральных отделов дыхательных путей.

Чувствительность и специфичность показателей ИОС для выявления возможностей ИОС в диагностике снижения легочного газообмена определяли с помощью ROC-анализа. 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 6. Для определения точки отсечения использовалась максимальная сумма чувствительности и специфичности модели.

На первом этапе изучена диагностическая эффективность параметров ИОС в выявлении снижения ДСЛ менее НГН. Резистанс на частоте 20 Гц показал неудовлетворительную прогностическую силу ($AUC < 0,6$), модели с остальными изученными параметрами резистанса (Rrs5, Rrs5–20), общим дыхательным сопротивлением (Zrs5), реактансом на частоте 5 Гц, резонансной частотой показали среднюю прогностическую силу, но низкую чувствительность (табл. 10). Модель с площадью реактанса АХ показала хорошую прогностическую силу ($AUC = 0,725$), но чувствительность также не была высокой (55,1 %).

Таблица 6 - Диагностическая эффективность параметров ИОС в выявлении снижения диффузионной способности легких (< НГН)

Показатели ИОС	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	p	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	≤-0,13	39,5	86,4	<0,001	0,259	0,642
ΔXrs5, 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
AX, 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 (рис. 8). Хорошее качество показала модель диагностики снижения ДСЛ < 50% должной с пороговым значением AX > 0,41 кПа / л (чувствительность – 86,7 %, специфичность – 74,9 %, индекс Юдена – 0,616, AUCдолж. – 0,840; p < 0,001).

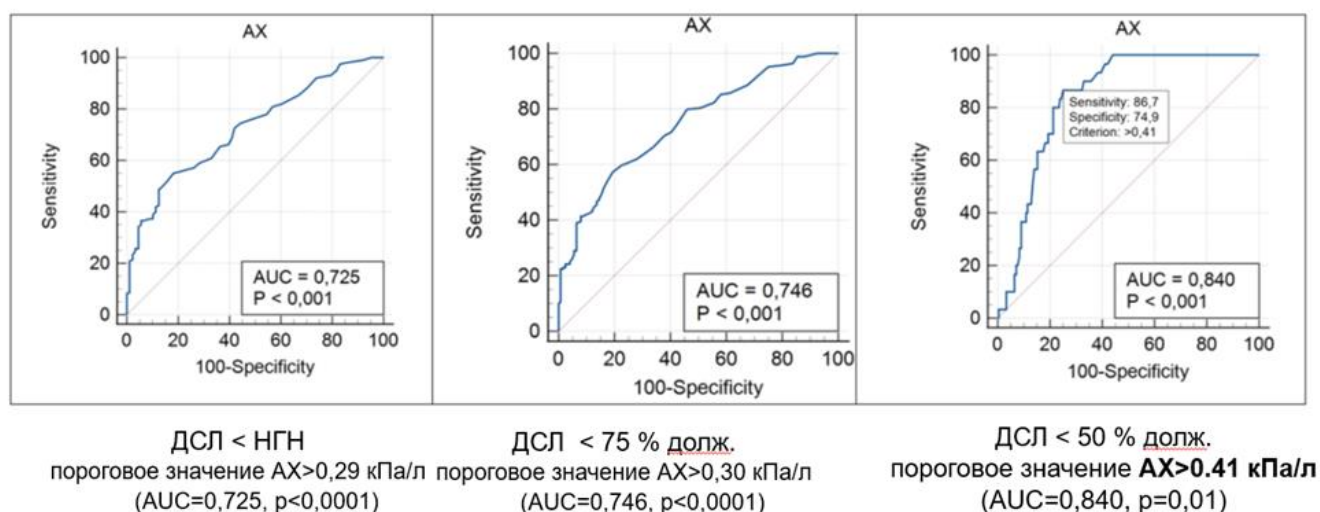


Рисунок 8 - ROC-кривые чувствительности и специфичности площади реактанса (AX) в диагностике снижения легочного газообмена

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 больных туберкулезом легких площадь реактанса является наиболее оптимальным параметром ИОС для косвенной оценки нарушения легочного газообмена.

В четвертой задаче для определения механизмов нарушения легочного газообмена у пациентов со снижением ДСЛ опирались на ключевые параметры, влияющие на величину ДСЛ: АО, ДСЛ/АО и ΔОЕЛ. В случае нормальной величины альвеолярного объема на снижение ДСЛ преимущественно влияет диффузное повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны (АКМ), а также повышение невентилируемого объема легких (повышение ΔОЕЛ - объема «воздушных ловушек»). Поскольку ДСЛ/АО будет увеличиваться нелинейно по мере уменьшения объема легких, то «нормальный» диапазон для ДСЛ/АО постепенно теряет смысл по мере уменьшения объема легких. Поэтому при низком значении АО даже при «нормальном» значении ДСЛ/АО имеет место диффузное повреждение альвеол и капилляров, но также дополнительным фактором выступает снижение поверхности газообмена. На основании этой концепции были выделены механизмы нарушения легочного газообмена, которые представлены в таблице 7.

Наиболее часто в группе обследованных встречался синдром «повреждения АКМ» (32,7%) и «воздушной ловушки» (30,7%). Синдромы «смешанных нарушений» и «сокращения поверхности газообмена» выявляли реже (25,1 и 11,5 % соответственно), но именно при этих синдромах снижение ДСЛ было значительным.

Таблица 7 - Параметры легочного газообмена при различных механизмах снижения ДСЛ у больных ТЛ (n=462, медиана (25-й, 75-й перцентили)

Параметры	Диффузионная способность легких < НГН				<i>p</i>
	Альвеолярный объем ≥ НГН		Альвеолярный объем < НГН		
	ΔОЕЛ ≤ 0,5 л	ΔОЕЛ > 0,5 л	ΔОЕЛ ≤ 0,5 л	ΔОЕЛ > 0,5 л	
	Синдром «повреждения альвеолярно- капиллярной мембраны» (n=151)	Синдром «воздушной ловушки» (n=142)	Синдром «сокращения поверхности газообмена» (n=53)	Синдром «смешанных нарушений» (n=116)	
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)	< 0,001
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)	< 0,001
ДСЛ/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)	< 0,001
ΔОЕЛ, л	0,26 (0,09;0,38)	0,73 (0,58;0,98)	0,23 (0,18-0,39)	0,95 (0,67;1,42)	< 0,001

Распределение синдромов нарушения легочного газообмена при различных клинических формах ТЛ представлено на рисунке 9.

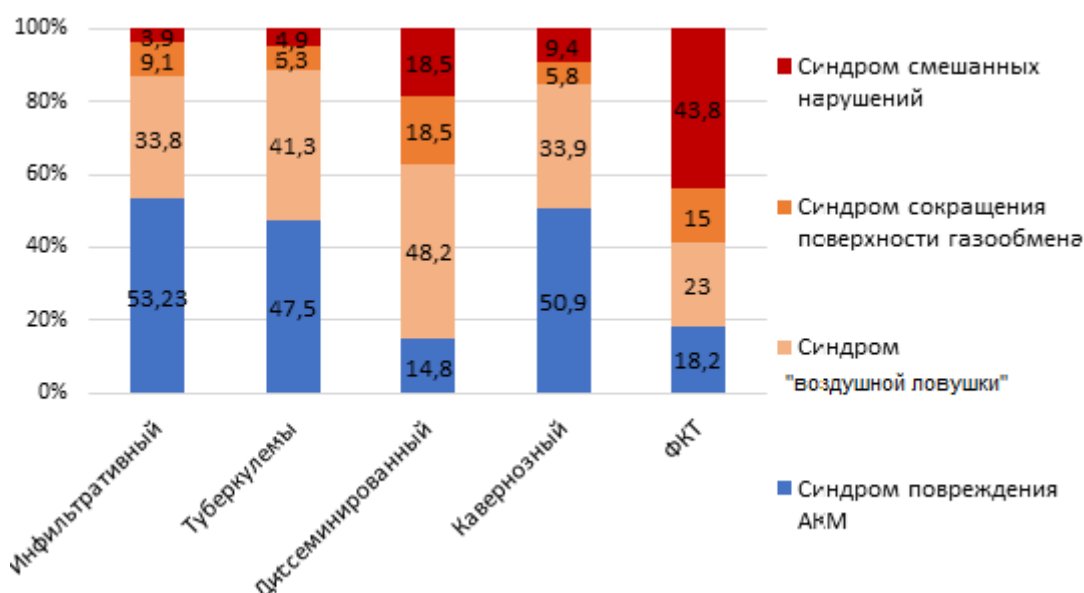


Рисунок 9 - Распределение синдромов нарушения легочного газообмена при различных клинических формах ТЛ (n=462)

При инфильтративном туберкулезе, туберкулемах и кавернозном туберкулезе в половине случаев снижения легочного газообмена было обусловлено повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны (53,2%, 47,5% и 50,9 % соответственно), реже - синдромом «неравномерности вентиляции» (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 «неравномерности вентиляции» (48,2%), другие синдромы встречались реже. При ФКТ наиболее часто выделяли смешанный вариант нарушений ДСЛ (43,8%).

В группах с наиболее «тяжелыми» синдромами снижения ДСЛ – «сокращения поверхности газообмена» и «смешанном» – у большинства пациентов (71,7% и 75,9% соответственно) наблюдалось бактериовыделение с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, объем туберкулезного поражения более 39700 мм³ и зона деструкции легочной ткани более 16880 мм³.

Таким образом, снижение ДСЛ при разных клинических формах ТЛ и объеме туберкулезного поражения обусловлено различными причинами нарушения легочного газообмена. Самые низкие показатели ДСЛ наблюдались при синдроме «смешанных нарушений», а также при синдроме «сокращения поверхности газообмена».

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 АХ позволяет использовать импульсную осциллометрию для косвенной оценки снижения 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 ТЛ длительности течения заболевания от 5 лет и выше, наличии диссеминированной и фиброзно-кавернозной форм туберкулеза легких, объема специфического поражения более 20000 м³, 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 персонифицированного 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Понимание механизмов нарушения легочного газообмена открывает перспективы для дальнейшего изучения возможностей индивидуального подхода в лечении пациентов с ТЛ. Особый интерес представляет изучение синдромов нарушения легочного газообмена для

прогнозирования и оценки операционного риска при необходимости хирургического этапа лечения у пациентов с деструктивными формами заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и образования РФ и входящих в международные реферативные базы данных:

1. Синдромы нарушения легочного газообмена у больных туберкулезом легких / **Е.В. Кокорина**, Л.Д. Кирюхина, Н.В. Денисова, Л.И. Арчакова, М.В. Павлова, П.К. Яблонский // Медицинский Альянс. – 2023. – №1. – С. 44-51.
2. Особенности изменения диффузионной способности легких и трансфер коэффициента у больных туберкулезом легких. / Л.Д. Кирюхина., **Е.В. Кокорина.**, П.В. Гаврилов., И.Б. Савин., П.К. Яблонский // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2023. – Т.11, №1. – С. 26-32.
3. Параметры импульсной осциллометрии и диффузионная способность легких у больных туберкулезом легких: есть ли взаимосвязь? / Л.Д. Кирюхина, **Е.В. Кокорина**, П.К. Яблонский // Пульмонология. - 2025. – Т.35, №1. – С. 75-85.

Результаты интеллектуальной деятельности

1. Особенности нарушения легочного газообмена у больных туберкулезом легких в сопоставлении с различными вариантами вентиляции и патоморфологических изменений / Л.Д.Кирюхина, **Е.В.Кокорина**, Н.В.Денисова У.И.Матвеева, Т.А.Новицкая, П.К.Яблонский // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024622726. - 2024.

Работы, опубликованные в других изданиях

1. Gas Exchange in Patients with Pulmonary Tuberculosis: Relationships with Pulmonary Poorly Communicating Fraction and Alveolar Volume. / L.D. Kiryukhina, **E.V. Kokorina**, P.V. Gavrilo, N.V. Denisov., L.I. Archakova, P.K. Yablonskiy // Journal of Respiration. - 2023. - №3. – P. 107-117.
2. Исследование легочного газообмена в сопоставлении с морфологическими изменениями легких у больных с туберкулезом легких / **Е.В.Кокорина**, Л.Д.Кирюхина // Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье: материалы XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. - Санкт-Петербург: СПбГУ, 2024. - С. 294-295.
3. Влияние структурных изменений легочной ткани по данным компьютерной томографии на легочный газообмен у больных туберкулезом легких / **Е.В. Кокорина**, Л.Д. Кирюхина, П.В. Гаврилов, П.К. Яблонский // Материалы XVII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. Москва, 2023 - С. 247-248.
4. Взаимосвязь гистологических особенностей повреждения легочной ткани в послеоперационном материале и нарушения легочного газообмена у пациентов с туберкулезом легких / **Е.В.Кокорина**, Л.Д.Кирюхина, Т.И. Новицкая, П.К. Яблонский // Сборник трудов XXXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2024 - С. 95.
5. Взаимосвязь параметров импульсной осциллометрии и диффузионной способности легких у больных с туберкулезом легких / **Е.В.Кокорина.**, Л.Д.Кирюхина., П.К. Яблонский //

Сборник тезисов VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики». – Иваново, 2024. - С. 18.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКМ – альвеолярно-капиллярная мембрана
 АО- альвеолярный объем
 ДСЛ – диффузионная способность легких;
 Д.в. – должные величины;
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких;
 ИОС – импульсная осциллометрия;
 ЛЧ – лекарственно-чувствительный туберкулез;
 МЛУ – множественная лекарственная устойчивость;
 МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки;
 ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду;
 ОФВ1/ФЖЕЛ – индекс Генслера;
 СОС25-75 - средняя объемная скорость при выдохе 25-75% ФЖЕЛ;
 ОЕЛ – общая емкость легких;
 ДОЕЛ – невентилируемый объем легких («объем воздушных ловушек»);
 ООЛ – остаточный объем легких;
 ТЛ – туберкулез легких;
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;
 ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез;
 ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость;
 AUC – площадь под ROC-кривой (area under ROC-curve);
 AX - площадь под кривой реактанса в частотном диапазоне от 5 Гц до резонансной частоты;
 Fres - резонансная частота;
 КСО – трансфер-коэффициент;
 Rrs5 – резистивный компонент общего дыхательного сопротивления (резистанс) при частоте осцилляций 5 Гц;
 Rrs20 – резистивный компонент общего дыхательного сопротивления (резистанс) при частоте осцилляций 20 Гц;
 Rrs5-Rrs20 – абсолютная частотная зависимость резистанса;
 Rtot - общее бронхиальное сопротивление;
 Xrs5 – реактивный компонент общего дыхательного сопротивления (реактанс) на частоте 5 Гц;
 ΔXrs5- разница между измеренной и должной величиной Xrs5;
 Zrs - общее дыхательное сопротивление респираторной системы (дыхательный импеданс).