

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

На правах рукописи

Володич Ольга Святославовна

**ИМПУЛЬСНАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЯ
В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

3.1.26 – фтизиатрия

3.1.29 – пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Изменения механики дыхания у больных туберкулезом легких	13
1.2. Принцип метода форсированных осцилляций, особенности импульсной осциллометрии.....	20
1.3. Клиническое значение метода форсированных осцилляций.....	26
1.4. Диагностика функциональных нарушений внешнего дыхания в периоперационном периоде.....	36
1.5. Применение метода форсированных осцилляций у больных туберкулезом.....	41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Методы исследования.....	46
2.1.1. Оценка клинической симптоматики.....	47
2.1.2. Методы лучевой диагностики	49
2.1.3. Бактериологические и молекулярно-генетические методы исследования.....	50
2.1.4. Исследование функции внешнего дыхания.....	51
2.1.5. Методы статистической обработки результатов исследования.....	58
2.2. Общая характеристика пациентов, включенных в обследование.....	59
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ОСЦИЛЛЯТОРНОЙ МЕХАНИКИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ	75
3.1. Варианты вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких, определенных классическими методами исследования механики дыхания.....	75
3.2. Сравнительная характеристика параметров осцилляторной механики	81

при различных вариантах вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких.....	
3.3. Взаимосвязь параметров импульсной осциллометрии и классических методов исследования механики дыхания.....	90
3.4. Взаимосвязь параметров импульсной осциллометрии и диффузионной способности легких.....	97
Глава 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ЗАВИСИМОСТИ ПАРАМЕТРОВ ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ И ДАННЫМИ ЛУЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ.....	100
Глава 5. ОСОБЕННОСТИ ОСЦИЛЛЯТОРНОЙ МЕХАНИКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.....	110
Глава 6. ИМПУЛЬСНАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЯ В КОМПЛЕКСЕ ДИАГНОСТИКИ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ.....	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Вентиляционные нарушения встречаются при всех формах туберкулеза легких (ТЛ) у больных с активным туберкулезным процессом (Лушникова А.В., 2013; Чушкин М.И., 2013; Жукова Е.М., 2015; Багишева Н.В., 2019; Byrne A. L., 2015; Panda A., 2016), а также у лиц с остаточными изменениями в легких (Отс О.Н., 2017; Byrne A.L., 2015; Jung J-W, 2015; Muñoz-Torrero M., 2016; Osman R. K., 2016; Dudnyk A., 2017; Chushkin M.I., 2017, 2019). На механику дыхания при ТЛ влияют как специфические изменения легочной ткани и трахео-бронхиального дерева, так и неспецифические факторы - наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), гиперреактивности бронхов (Степанян И.Э., 2013; Багишева Н.В., 2019; Inghammar M., 2011; Amaral A., 2015; Byrne A.L., 2015). Многие исследователи отмечают, что бронхообструктивный синдром отягощает течение ТЛ, повышает риск рецидивов, способствует формированию легочно-сердечной недостаточности (Шмелев Е.И., 2010; Жукова Е.М., 2015; Визель А.А., 2018; Byrne A.L., 2015; Panda A., 2016). У впервые выявленных больных ТЛ наличие обструктивного синдрома было ассоциировано с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, и бронхоскопическими признаками поражения центральных дыхательных путей (Визель А.А., 2018; Dudnyk A., 2018). Нарушения функции легких могут вести к ограничениям в проведении комбинированной химиотерапии (Яушев М.Ф., 2010; Жукова Е.М., 2012; Мордык А.В., 2017). Кроме того, при наличии множественной или широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза единственным шансом на выздоровление у ряда пациентов является добавление хирургического этапа лечения (Эргешов А.Э., 2018; Yablonskii P.K., 2019).

Для выявления бронхиальной обструкции при ТЛ наиболее часто применяются

методы спирометрии или комплексное использование спирометрии и бодиплетизмографии (Шмелев Е.И., 2010; Яблонский П.К., 2012; Кирюхина Л.Д., 2013; Patil S., 2018). Однако особенности тестирования при этих методиках требуют выполнения максимальных дыхательных маневров с адекватным усилием, что создает ограничения для диагностики функциональных нарушений системы дыхания у ослабленных больных, при отсутствии сотрудничества пациента, наличии болевого синдрома в грудной или брюшной полости, легочных кровотечений и раннем послеоперационном периоде (Функциональная диагностика: национальное руководство, 2019; ATS/ERS Standardization of Spirometry 2019 Update 66, 2019).

Для диагностики обструктивных нарушений у больных с неспецифическими заболеваниями легких успешно используется метод импульсной осциллометрии (ИОС), выполняющийся при спокойном дыхании (Черняк А.В., 2013; Савушкина О.И., 2015; Pisi R., 2013; Nakagawa M., 2015; Piorunek T., 2015). ИОС – модификация метода форсированных осцилляций (МФО) - неинвазивная методика оценки механических свойств аппарата вентиляции на основе анализа характеристик звуковых колебаний, отраженных дыхательными путями (Каменева М.Ю. 2016). Кроме того, диапазон частоты навязанных осцилляций позволяет выделить уровень обструкции: центральный или периферический (Савушкина О.И., 2015; Saadeh C., 2014; Monoharan A., 2015; Desiraju K., 2016; Usmani O., 2016), поэтому в настоящее время наиболее изучено использование метода при обструктивных заболеваниях дыхательной системы. Метод является более чувствительным для выявления периферической обструкции дыхательных путей, чем спирометрия (Brashier B., 2015; Monoharan A., 2016). Многие авторы отмечают высокую информативность ИОС для выявления обструкции дыхательных путей и оценки ее обратимости у больных бронхиальной астмой (Савушкина О.И., 2015; Hafes M., 2015; Kjellberg S., 2016), в том числе при нормальных значениях параметров спирометрии (Kanda Sh., 2010; Pisi R., 2013). У больных ХОБЛ с помощью осцилляторной техники нарушения выявляли в основном при средней и тяжелой степени заболевания, клинически проявляющейся

в виде динамической гиперинфляции (Nakagawa M., 2015; Piogunek T., 2015). Однако были исследования, в которых показано, что ИОС также может иметь значение для выявления ранних проявлений ХОБЛ, независимо от того, имеют ли они нормальную или аномальную спирометрию (Frantz S., 2012).

Устойчивого мнения о диагностических возможностях метода при поражении собственно легочной ткани нет, единичные исследования были посвящены осцилляторной механике при рестриктивной патологии (Кирюхина Л.Д., 2017; Савушкина О.И., 2018; Fujii M., 2015; Nakagawa M., 2015), а также при сочетании фиброзных изменений с эмфиземой легких (Mori K., 2013). Использование данного метода при специфическом поражении легочной ткани практически не изучено, анализ изменений осцилляторной механики дыхания у больных ТЛ, перенесших различный объем резекции легких не проводился, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Международных статей, посвященных использованию метода ИОС у больных ТЛ не найдено (PubMed, WebOfScience). В отечественной литературе (elibrary.ru) существуют немногочисленные работы, посвященные использованию МФО во фтизиатрии (Жукова Е.М., 2015, 2019). Применение МФО у больных ТЛ в Новосибирском НИИ Фтизиопульмонологии позволило повысить выявление обструктивных нарушений, наличие обратимости обструкции и оптимизировать схемы патогенетической терапии (Жукова Е.М., 2009). В единичных исследованиях, посвященных применению импульсной осциллометрии для функциональной оценки в предоперационном периоде, авторы делают вывод о важности получения объективной информации о функциональном состоянии системы дыхания для улучшения периоперационного ведения больных и подчеркивают существенную разницу в условиях дыхания во время спирометрии и техники форсированных осцилляций (Богданец А.И., 2006; Шишкин О.И., 2009; Fujiwara K., 2010; Kuzukawa Y., 2015). Данные об опыте применения ИОС в раннем послеоперационном периоде

у больных ТЛ в отечественной и зарубежной литературе нам не встретились.

Цель исследования:

Усовершенствование комплексной диагностики нарушений механики дыхания у больных туберкулезом легких с использованием метода импульсной осциллометрии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности изменений параметров импульсной осциллометрии у больных туберкулезом легких с различными вариантами вентиляционных нарушений.
2. Определить взаимосвязь изменений осцилляторной механики дыхания с клинико-лабораторными данными и результатами инструментальных методов обследования пациентов с туберкулезом легких.
3. Оценить изменение параметров осцилляторной механики у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких, в раннем послеоперационном периоде.
4. Определить значение импульсной осциллометрии в комплексной оценке механики дыхания у больных туберкулезом легких.

Научная новизна результатов исследования

Впервые изучены возможности диагностики вентиляционных нарушений в спокойном дыхательном режиме у больных туберкулезом легких на основе сопоставления результатов импульсной осциллометрии с данными спирометрии и бодиплетизмографии.

Впервые определена зависимость изменений общего дыхательного сопротивления, его резистивного и реактивного компонентов с объемом специфического поражения, объемом деструкции легочной ткани, а также с длительностью течения туберкулеза легких.

Впервые с помощью импульсной осциллометрии изучена механика дыхания у больных туберкулезом легких в раннем послеоперационном периоде при различных

объемах резекции легкого.

Теоретическая и практическая значимость

На основе сопоставления с данными референтных методов исследования механики дыхания (спирометрии и бодиплетизмографии) доказана высокая информативность импульсной осциллометрии в диагностике вентиляционных нарушений в спокойном дыхательном режиме у больных туберкулезом легких, что позволило получить объективную информацию о состоянии механики дыхания у пациентов, у которых использование других методов исследования функции внешнего дыхания технически невозможно. Определены наиболее значимые показатели импульсной осциллометрии, которые необходимы для выявления вентиляционных нарушений и осуществления контроля над динамикой заболевания у пациентов с туберкулезом легких. Показана целесообразность включения импульсной осциллометрии в протокол оценки респираторной функции перед хирургическим этапом лечения больных туберкулезом легких. Выполнение импульсной осциллометрии в предоперационном периоде показано при исходном значении ОФВ1 менее 70% должной для своевременного назначения патогенетической терапии и профилактики послеоперационных осложнений, ассоциированных с вентиляционной недостаточностью.

Методология и методы исследования

Работа основана на применении общенаучных и специальных методов научного познания. Актуальность темы исследования определена на основании анализа общедоступных зарубежных и отечественных научных источников. Тип исследования – наблюдательное когортное с проспективным набором материала с 2015 по 2017 годы. Объектом исследования явились 406 пациентов с туберкулезом легких, получавших лечение в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Всем пациентам, кроме стандартных общеклинических, инструментальных и рентгенологических методов обследования, была проведена импульсная осциллометрия и комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИФВД),

включавшее спирометрию, бодиплетизмографию, анализ легочного газообмена при исследовании диффузионной способности легких. Также анализировали данные компьютерной томографии органов грудной клетки с обработкой результатов исследования программой Nodule Analysis (3D – автоматизированный анализ легочных фокусов и очагов для определения их объемов, размера, плотности, формы). Легочный кровоток косвенно оценивали методом перфузионной сцинтиграфии.

Исследование проводилось в рамках научного государственного задания «Патофизиологические аспекты оптимизации лечения туберкулеза легких с учетом коморбидности и клинических особенностей специфического процесса» и «Разработка комбинированных методов лечения туберкулеза, вызванного лекарственно устойчивыми возбудителями с использованием новых противотуберкулезных препаратов и инновационных роботизированных и других миниинвазивных хирургических технологий», регистрационный номер в ЕГИСУ НИОКТР: АААА-А19-119022190105-3.

Положения, выносимые на защиту

1. Импульсная осциллометрия является информативным методом выявления вентиляционных нарушений у пациентов с туберкулезом легких при спокойном дыхании; изменения параметров импульсной осциллометрии коррелируют с динамикой показателей классической механики дыхания и легочного газообмена.
2. Выраженность изменений общего дыхательного сопротивления и его компонентов коррелирует с объемом деструкции легочной ткани, а также длительностью течения туберкулеза легких.
3. Импульсная осциллометрия является объективным методом диагностики изменений механики дыхания у больных туберкулезом легких в раннем послеоперационном периоде при различных объемах резекции.
4. Импульсная осциллометрия может быть использована у больных туберкулезом легких для оценки механики дыхания в спокойном дыхательном

режиме с целью выявления нарушений проходимости дыхательных путей с определением уровня их поражения, оценки обратимости обструкции и реакции на проводимое лечение.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Обоснованность и достоверность результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных, использованием современных методов исследования и наиболее статистически значимых связей.

Основные положения исследования были доложены и обсуждены на VI, VII, VIII, IX конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2019, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине-2018», посвященной 215-летию со дня рождения К. Допплера (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине - 2019», посвященной 105-летию со дня рождения Н. Холтера (Санкт-Петербург, 2019), Международных конгрессах Европейского респираторного общества (ERS International Congress, Лондон, 2016; Милан, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической медицине - 2020», посвященной 135-летию со дня основания Клинического института Великой Княгини Елены Павловны (Санкт-Петербург, 2020).

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Клинико-функциональные параллели при туберкулезе легких за 2012-2017 годы» (№ 2019621426).

Результаты исследования внедрены в практику отделения функциональной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России для выявления вентиляционных нарушений у пациентов туберкулезом легких в спокойном

дыхательном режиме, в работу Центра торакальной хирургии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. 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, а также кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе из них 3 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них одно издание входит в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus; 5 работ в материалах Международных конгрессов Европейского респираторного общества; 1 база данных (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019621426 от 06.08.2019).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором совместно с руководителями определена цель и задачи работы. Самостоятельно разработан дизайн исследования, проведен поиск и анализ литературы по изучаемой проблеме. Автор лично выполнила комплексное исследование функции внешнего дыхания, включающее спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, импульсную осциллометрию, бронходилатационный тест. Анализ данных фибробронхоскопии проведен автором совместно с эндоскопистами, анализ данных лучевых исследований – со специалистами отдела лучевых исследований. Все результаты исследования оформлены в базу данных, статистически обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах, состоит из введения, обзора

литературы, главы списанием методов исследования и характеристикой пациентов, 4 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 35 рисунками. Список литературы включает 174 источника, среди которых 60 отечественных и 114 – зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Изменения механики дыхания у больных туберкулезом легких

В XXI веке, как и в XX туберкулез остается глобальной проблемой. Российской Федерацией в последние годы достигнуты значительные успехи в борьбе с туберкулезной инфекцией, что было отмечено на Совещании высокого уровня по туберкулезу Генеральной Ассамблеи ООН 2018 г. в Москве [30]. Однако, в России сохраняется большое количество пациентов с туберкулезом и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, что значительно усложняет лечение данных больных [96, 97, 172]. Многие страны, в том числе и с низким уровнем заболеваемости ТЛ принимают участие в разработке стратегий по диагностике и лечению данного заболевания [106, 122, 132]. В настоящее время в мире насчитывается от 10 до 30 млн. больных активным туберкулёзом [97], причем каждый год регистрируются более 10 млн впервые выявленных больных [96, 97, 172].

Показатели заболеваемости ТЛ в Российской Федерации ежегодно снижаются, составляя 48,3 на 100 тыс. населения в 2017 году. Ожидается дальнейшее уменьшение заболеваемости в ближайшие 10 лет еще в 2 раза [33]. Однако, несмотря на снижение показателя смертности от туберкулеза, эта инфекция, наряду с ВИЧ, остается ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний и входит в число 10 ведущих причин смерти во всем мире [33, 96, 172]. Ежегодно увеличивается количество больных с впервые выявленной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза [2, 4, 57]. Развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции и увеличение доли пациентов с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам негативно влияют на эпидемический процесс [8,

32, 51].

Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в Российской Федерации в 2018 году составила 29,3 на 100 тысяч населения, наблюдается рост больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией, их доля составила 23,1% [51].

Большое значение в развитии легочно-сердечной недостаточности и дальнейшей инвалидизации больных туберкулезом легких имеет развитие обструктивного синдрома, встречающегося при всех формах туберкулеза легких [6, 15, 34, 49, 76].

По данным ряда авторов из разных стран [74, 89, 109, 135, 144] была выявлена сильная взаимосвязь между наличием ТЛ или посттуберкулезных изменений в легких и развитием хронической неспецифической патологии легких (включая ХОБЛ и развитие бронхоэктазов). Наиболее сильные ассоциации между ТЛ и ХОБЛ зарегистрированы в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом [65].

На формирование бронхиальной обструкции влияют факторы, связанные как с туберкулезным процессом (продолжительность, характер заболевания, объем поражения, выраженность интоксикации, наличие специфических и неспецифических изменений бронхов), так и с наличием сопутствующих заболеваний легких [41].

Туберкулезная инфекция приводит к тяжелым структурным изменениям ткани легких [130], может разрушать легочную паренхиму и бронхиальные структуры, что приводит к развитию бронхо-сосудистых деформаций и бронхиальных стенозов, бронхоэктазов, эмфиземы, фиброза легких в процессе и после лечения ТЛ с последующим ухудшением функции легких [108]. Несмотря на наличие эффективных лекарств от туберкулеза, происходит постоянное рубцевание легочной ткани и повреждения, связанные с легочным туберкулезом.

Также на степень поражения легких влияет количество обострений ТЛ, повышаясь с увеличением количества эпизодов туберкулеза [103].

Хронические неспецифические болезни легких могут являться причиной снижения результатов терапии основного заболевания, быстрого развития хронизации процесса, увеличения риска смертельного исхода от туберкулеза. Это объясняется взаимным отягощением туберкулеза и сопутствующей патологии [46, 50, 129].

По данным М.И. Чушкина [79] у 47,7% пациентов, пролеченных от ТЛ, выявлялись вентиляционные нарушения легких, определенные методами спирометрии и бодиплетизмографии: обструктивный паттерн – у 34,6% обследованных, рестриктивный – у 8,4%, смешанный – 3,7%, «неспецифический» (общая емкость легких в пределах нормы, а объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) или форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) меньше нижней границы нормы) – у 0,9%. Нарушения функции легких зарегистрированы в 70% и 54% случаев при наличии симптомов и бессимптомном течении реабилитации после ТЛ соответственно.

А в работе А. Panda указано, что у большинства больных (77,2%) с сохраняющимися респираторными симптомами (одышка, кашель, кровохарканье) после перенесенного туберкулеза легких, выявлялись нарушения вентиляции. Изменения механики легких определялись по данным спирометрии на основании изменений ОФВ1, ФЖЕЛ, их отношения (ОФВ1/ФЖЕЛ). Наиболее распространен был рестриктивный тип нарушений (39,6% обследованных), за ним следовал смешанный вариант нарушений (34,7% пациентов), а обструкция выявлена только 2,8% случаев [145].

Формирование обширных рубцовых изменений легочной ткани, плевральные изменения могут способствовать формированию ограничительных - рестриктивных-изменений. Следствием прогрессирования болезни является снижение жизненной емкости легких и бронхоэктатические изменения, что, наряду с бронхиальным стенозом, приводит к обструкции дыхательных путей. Компонент клеточной стенки микобактерий стимулирует высвобождение металлопротеиназы-9, которая

расщепляет коллаген и стимулирует дальнейшее повреждение легких путем активации иммунных медиаторов, таких как интерлейкин-8 и других цитокинов. Это имеет решающее значение для развития деструкций легких, осложняющих ТЛ [75]. Это также приводит к нарушениям легочной функции, которые могут носить как обструктивный, так и рестриктивный и смешанный характер [70, 77, 86].

Некоторые исследования показали, что люди, страдающие от туберкулеза, имеют риск развития обструктивного заболевания легких, даже если поражения паренхимы минимальны [62]. Хотя широко признано, что процесс заживления при туберкулезе легких может привести к образованию рубцов, и как следствие - к потере паренхимы ткани, не ясно, какие механизмы могут объяснить бронхиальную обструкцию, связанную с туберкулезом. Обнаружение того факта, что туберкулез связан с обструкцией дыхательных путей, позволяет предположить, что это не только результат рубцевания паренхимы. Возможно, это вызвано бронхоэктазиями и бронхиальными стенозами, которые могут быть следствием туберкулеза. Другая гипотеза состоит в том, что повреждение вызвано нарушением регуляции макрофагов, вызываемой латентной внутриклеточной инфекцией. Легочные макрофаги, прежде всего, убивают бактерии или облегчают заживление. Таким образом, они играют центральную роль в ремоделировании легких, что, в свою очередь, вызывает хроническую обструкцию дыхательных путей. Вполне возможно, что латентная микобактериальная инфекция в легочных макрофагах может привести к поддержанию воспалительного процесса в легких и более выраженному ремоделированию дыхательных путей [65]. У пациентов старше 40 лет, согласно исследованию, на основании спирометрических значений, выявлена значимая ассоциация между ТЛ и бронхиальной обструкцией [41].

Большинство пациентов ТЛ являются курильщиками [54, 55, 58]. Фактор курения сам по себе может являться причиной реактивации латентной туберкулезной инфекции за счет снижения выработки макрофагами легких фактора некроза опухоли α (ФНО α), который поддерживает латентное состояние МБТ в

макрофагах [82]. Кроме того, туберкулез легких может являться фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких в странах с высоким бременем туберкулеза [65, 118]. Снижение легочного газообмена у больных с ХОБЛ, ассоциированным с ТЛ, было достоверно более существенным, чем у больных, не болевших туберкулезом [63, 79].

ТЛ и ХОБЛ имеют похожие механизмы повреждения легочной паренхимы, взаимно отягощая друг друга. Заболеваемость ТЛ у больных ХОБЛ выше, чем у лиц без ХОБЛ в 3-4 раза в зависимости от возраста и этнической принадлежности обследованных пациентов и в 2 раза повышается риск смерти при наличии активного туберкулеза [104, 154]. Мужчины старше 40 лет с ТЛ в анамнезе в 4,1 раза более склонны к обструкции дыхательных путей, чем лица без такого диагноза, и степень бронхиальной обструкции у них достоверно выше [78, 131].

В странах с заболеваемостью легочным туберкулезом более 100 на 100 000 населения в год, вероятность наличия ХОБЛ была в три раза выше среди людей, перенесших туберкулез, чем среди тех, кто не болел данным заболеванием [74]. По данным А.В. Мордык [28, 29] риск развития ТЛ у больных с ХОБЛ повышается в 14 раз по сравнению с лицами без хронической неспецифической патологии легких. ХОБЛ часто является первоначальным проявлением либо хроническим осложнением при лечении ТЛ, что впоследствии приводит к значительным нарушениям функции дыхательной системы [64, 69, 153]. Даже минимальное поражение легких при ТЛ являлось фактором риска для развития ХОБЛ у некурящих [120].

Для выявления нарушений вентиляционной функции необходимо выполнение функциональных легочных тестов, даже при отсутствии жалоб со стороны пациента у части обследованных выявляются признаки тех или иных нарушений. Так, по данным О.В. Великой [5] выявление нарушений внешнего дыхания по результатам спирометрии почти в 3 раза превышало диагностику ХОБЛ только по клиническим данным (72% и 25% больных соответственно). В исследованиях Е.И. Шмелева [53] и М.А. Якимовой [59] использование спирометрии у больных ТЛ увеличило

выявление вентиляционных нарушений с 16,9% до 38,8% и с 14,4% до 50,6% соответственно.

В исследовании, проведенном S. Patil [148], нарушения функции легких выявлены методом спирометрии у 70% больных с перенесенным туберкулезом с респираторными симптомами и у 54% больных с бессимптомным течением пролеченного туберкулеза. Интерпретация результатов спирометрии проводилась следующим образом:

1. Норма – $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} > 70\%$ и $\text{ФЖЕЛ} > 80\%$ должной величины
2. Обструкция - $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} < 70\%$ и $\text{ФЖЕЛ} > 80\%$ должной величины
3. Смешанный вариант - $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} < 70\%$ и $\text{ФЖЕЛ} < 80\%$ должной величины
4. Рестрикция - $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} > 70\%$ и $\text{ФЖЕЛ} < 80\%$ должной величины,

где ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. По результатам спирометрии у пациентов с жалобами преобладал обструктивный тип нарушений, зарегистрированный в 42% случаев. При спирометрической оценке бессимптомных случаев обструктивная картина регистрируется у 32%, смешанная картина у 14%, а нормальная спирометрия - у 46%.

Однако, выделение вариантов вентиляционных нарушений только по данным спирометрии является ориентировочным, для достоверного определения типов нарушений механики дыхания согласно международным рекомендациям и Национальному руководству по функциональной диагностике требуется проведение бодиплетизмографии (БПГ) [44, 149].

Противотуберкулезные препараты не обладают бронхолитическим эффектом, следовательно, их применение не приводит к улучшению бронхиальной проходимости [12, 14, 56]. В ряде исследований показано, что лечение туберкулеза легких только с помощью противотуберкулезных препаратов может привести к возникновению или ухудшению существующей бронхообструкции у некоторых пациентов [147]. В то же время раннее систематическое и длительное проведение

бронхолитической терапии может существенно повысить эффективность лечения больных туберкулезом с бронхообструктивным синдромом. Изучение патогенетических механизмов бронхообструктивного синдрома при ТЛ может помочь в решении данной проблемы.

Хирургический этап является важной частью комплексного лечения деструктивного туберкулеза легких, при выявлении множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий, формировании осложнений и последствий ТЛ. Оценка вентиляционных особенностей до операции является одним из критериев допуска к хирургическому лечению ТЛ [174]. Нарушение архитектоники легких и бронхов, изменение центральной инспираторной активности, влияние длительного эндотрахеального наркоза могут приводить к затрудненному отхождению мокроты, слабости грудных мышц, обострению хронических неспецифических заболеваний легких, формированию послеоперационной пневмонии [6]. Выявление бронхообструктивного синдрома в раннем послеоперационном периоде может помочь в реабилитации пациентов ТЛ после хирургического лечения.

Развитие бронхиальной обструкции при ТЛ изучались многими авторами, однако, наиболее часто применялся метод спирометрии, а также комплексное использование спирометрии и БПГ [31, 37, 20, 22, 60]. Эти методы функционального исследования хорошо стандартизированы и воспроизводимы при правильном выполнении дыхательных маневров. Однако они требуют от больного высокой степени кооперации с медицинским персоналом и выполнения максимальных, форсированных дыхательных маневров. При тяжелых вентиляционных нарушениях, болевом синдроме в грудной и брюшной полости, легочных кровотечениях проведение данных методов исследования затруднено либо противопоказано.

Измерение функции легких является важным шагом в постановке диагноза у пациентов с обструкцией дыхательных путей. Кроме того, оно также помогает в оценке тяжести заболевания, определении прогноза, оценке реакции на терапию.

Наиболее часто выполняемым тестом функции легких в настоящее время является спирометрия, которая считается «золотым стандартом» для диагностики бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких. Однако, спирометрия является непростым тестом для выполнения, потому что форсированный выдох и инспираторные маневры требуют максимального усилия и хорошего сотрудничества медперсонала с пациентом. Поэтому возможность получать объективную информацию без усилия со стороны пациента имеет большое значение в клинической практике.

1.2. Принцип метода форсированных осцилляций, особенности импульсной осциллометрии

В 1956 году А.В. Dubois с соавторами предложил новый инструмент для измерения функции легких - метод форсированных осцилляций [98]. Эта методика заключается в использовании моно- или многочастотных синусоидальных звуковых волн, генерируемых громкоговорителем и передающихся в дыхательные пути [73, 163]. В отличие от других функциональных легочных тестов, использующих специальные дыхательные маневры (форсированные, глубокие дыхательные движения, задержку вдоха или выдоха), МФО выполняется во время спокойного дыхания и не требует особых усилий от пациента, в связи с чем может выполняться в тех случаях, когда проведение классических легочных тестов невозможно [141, 163]. Измеряемые показатели не имеют аналогов среди параметров механики дыхания, получаемых традиционными методами, и вносят дополнительную информацию о структурно-функциональных взаимосвязях аппарата вентиляции [110].

Метод заключается в том, что гармонические звуковые волны, генерируемые с помощью громкоговорителя, подаются через трубку и мундштук в рот, а затем попадают в дыхательные пути испытуемого и накладываются на нормальное дыхание.

Измерение выполняется следующим образом: пока объект спокойно дышит окружающим воздухом через трубку, громкоговоритель передает короткие звуковые импульсы через Y-адаптер, пневмотахограф и мундштук в дыхательные пути. Пневмотахограф и датчик давления регистрируют сложный сигнал, который затем передают для дальнейшей обработки. Результирующий сигнал давления, также как сигнал потока, записываются и анализируются для определения дыхательного импеданса [24, 73, 142].

Основная идея метода в том, что легкие, дыхательные пути, грудная клетка с мышцами и диафрагмой составляют собой однородную механическую систему, общее сопротивление которой при дыхании состоит из трех компонентов: фрикционного (вязкостного, сопротивления трения), эластического и инерционного сопротивлений [24]. Главным понятием осцилляторной механики является общее дыхательное сопротивление респираторной системы - «дыхательный импеданс» (Z_{rs}) [142]. Z_{rs} может определяться как частотная зависимость между давлением (P_{rs}) и воздушным потоком (V'_{rs}), включая в себя как синфазные, так и несинфазные отношения между P_{rs} и V'_{rs} . Звуковые сигналы представляют собой волны, содержащие несколько частот. Для каждой из этих частот отношение давления к потоку (т. е. импеданс) можно рассматривать, как комплексное число, которое содержит информацию и о соотношении величины давления к потоку, и о фазовом сдвиге между этими сигналами. Данное представление может быть выражено формулой:

$$Z_{rs}(f) = P_{rs}(f) / V'_{rs}(f) \quad \{0 < f \leq f_{max}\}, \quad (1)$$

где Z_{rs} – общее дыхательное сопротивление, P_{rs} – давление воздушного потока, V'_{rs} – объем воздушного потока, f – частота осцилляций [124, 163].

Синфазный компонент Z_{rs} называется реальной частью импеданса (или резистансом - фрикционным сопротивлением (R_{rs})). Несинфазное отношение выражается мнимой частью (реактансом или реактивным сопротивлением (X_{rs})) [142]. Таким образом, общее дыхательное сопротивление складывается из фрикционного сопротивления (R_{rs} или $R_{фр}$) и реактивного (X_{rs}), которое, в свою

очередь, является суммой эластического и инерционного сопротивлений, что отображается формулой:

$$Z_{гс} = R_{фр} + R_{эл} + R_{ин}, \quad (2)$$

где $Z_{гс}$ – общее дыхательное сопротивление, $R_{фр}$ – фрикционное сопротивление, $R_{эл}$ – эластическое и $R_{ин}$ – инерционное [24, 72].

Резистивный компонент респираторного импеданса, R_{rs} , состоит из сопротивления ротоглотки, гортани, трахеи, центральных и периферических дыхательных путей, ткани легкого и грудной стенки [73, 163]. В норме преобладает центральный резистанс, коррелируя с диаметром дыхательных путей и поверхностью бронхов. Сопротивление легочной ткани и грудной стенки при этом ничтожны [163]. Резистанс на низких частотах представляет общее дыхательное сопротивление бронхов, так как волны данных частот проникают глубоко, до дистальных отделов, в то время как звуковые сигналы высокой частоты проникают неглубоко и показывают сопротивление центральных отделов [72, 84, 163]. У здоровых лиц сопротивление практически не меняется на разных частотах импульсов, а при обструкции, в зависимости от уровня поражения, сопротивление на различных частотах будут отличаться [73].

При проксимальной или дистальной обструкции величина R_{rs} повышается относительно нормальных значений. Участок обструкции определяется как зависимость R_{rs} от частоты осцилляций, с учетом возраста исследуемого. При проксимальной деструкции R_{rs} повышается равномерно, не завися от частоты осцилляций. При дистальной обструкции, напротив, R_{rs} повышается на низких частотах и снижается с повышением частоты. Такая отрицательная частотная зависимость R_{rs} может объясняться внутрилегочным перераспределением потока воздуха из-за периферической неоднородности легочной ткани либо из-за изменений эластических свойств периферических отделов легких. При повышении периферического резистанса R_{rs} становится более частотно-зависимой величиной [98].

В отличие от резистанса понятие реактанса не так широко используется, в основном, из-за большей сложности реактивных параметров, а также их числовых характеристик [73, 163]. Однако, для интерпретации механических свойств дыхательных путей важно оценивать оба показателя.

Реактивный компонент дыхательного импеданса, X_{rs} , включает в себя инерционное сопротивление (инерционность) – силы движения воздушной массы по проводящим дыхательным путям и емкостное (эластическое) сопротивление, отражающее эластические способности легких [72, 163].

Под действием потока воздуха стенки бронхиального дерева растягиваются и начинают сопротивляться давлению воздуха. Таким образом, эластическое сопротивление «опаздывает» относительно потока воздуха. Для преодоления инерции тканей дыхательного аппарата, напротив, должно нарастать давление потока на ткани. Соответственно, сначала изменяется инерционное давление, а потом – изменение потока [98]. Поэтому на низких частотах преобладает эластическое сопротивление периферических дыхательных путей, а на высоких частотах более значимыми являются инерционные свойства центральных дыхательных путей, то есть на низких частотах показатель реактанса будет отрицательным, а на высоких – положительным [73, 98, 162]. Реактанс на 5 Гц (X_{rs5}) отражает суммарный эффект эластического и инерционного сопротивления, но на этой частоте доминирует эластанс, что отражает эластическое сопротивление периферических дыхательных путей и позволяет судить о состоянии дистальных отделов [72, 116, 163].

Компонент X_{rs} , ассоциированный с емкостным сопротивлением, имеет отрицательное значение. Это наиболее заметно на низких частотах. Компонент X_{rs} , ассоциированный с инерционностью, наоборот, всегда положительный и преобладает на высоких частотах [73, 99]. Таким образом, интерпретация реактанса зависит от частоты осцилляций. В основном низкочастотная емкостная X_{rs} выражает способность дыхательного тракта сохранять емкостную энергию, находящуюся,

главным образом, на периферии легкого и характеризует изменения в этих отделах без уточнения их причины. Так, и при рестрикции, и при гиперинфляции дистальное емкостное реактивное сопротивление при 5 Гц проявляет все более отрицательные значения. Для дифференциации периферических обструкции и рестрикции требуется дополнительная информация, что обычно не является проблемой в клинической практике [163].

Резонансная частота (f_{res}) определяется как точка, при которой значения эластического и инерционного сопротивления равны и реактанс равен нулю [72, 163]. Площадь реактанса – ΔX – распространенный параметр, который представляет собой площадь под кривой X_{rs} и включает в себя значения реактанса от 5 Гц до f_{res} . Этот показатель, как и X_{rs5} , представляет информацию об обструкции периферических дыхательных путей [72, 161, 163]. Частотное распределение резистанса и реактанса в диапазоне от 5 до 35 Гц и наиболее важные параметры представлены на рисунке 1.

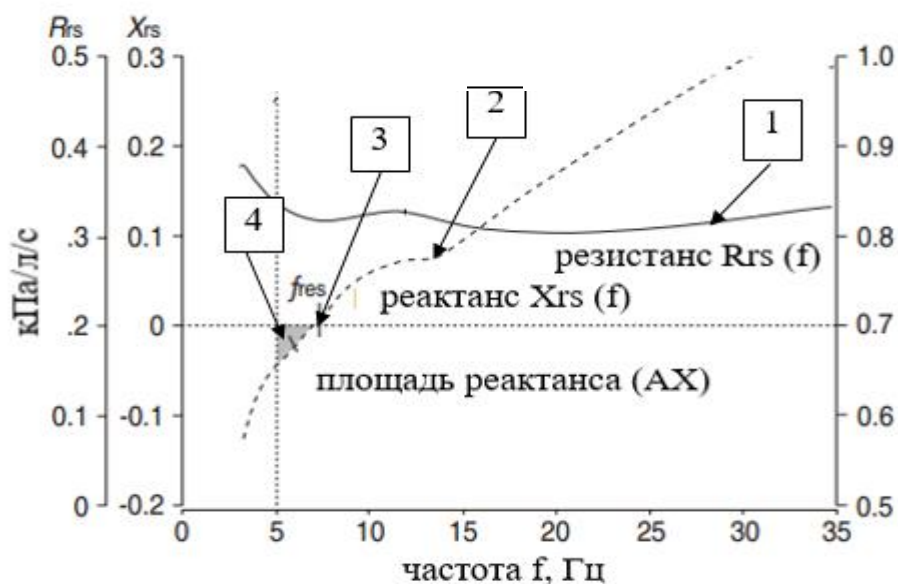


Рисунок 1 – Частотное распределение резистанса (R_{rs}) и реактанса (X_{rs}) в диапазоне от 5 до 35 Гц у здорового взрослого (Smith H.J., 2005) [163]

Примечание: 1- резистанс (R_{rs}), 2- реактанс (X_{rs}), 3- резонансная частота (f_{res}), 4- площадь реактанса (ΔX)

При создании МФО исследователи использовали синусоидальные звуковые волны разных частот, накладываемые на спонтанное дыхание последовательно по одной звуковой частоте. Поэтому для измерения Zrs по диапазону звуковых частот требовалось много времени. В 1981г. E. Muller и J. Vogel предложили подавать осцилляторный поток с помощью прямоугольного электрического импульса, что изменило величину применяемых ранее частот, но обеспечило высокую точность сигналов по частоте и амплитуде. Методику назвали импульсной осциллометрией [24]. При МФО форсированные осцилляции представляют собой псевдослучайный шумовой сигнал - смесь нескольких синусоидальной формы волн с частотой колебания, кратной 2, в ИОС прямоугольный электрический импульс в громкоговорителе преобразуется в осциллирующий поток со смесью осцилляторных частот от 5 до 35 Гц [72, 102, 162, 163]. При сравнении данных методов временное разрешение ИОС немного уступает МФО, и навязанные колебания могут быть некомфортными для пациента [84]. Однако, ИОС предоставляет подробное описание колебательных отношений давление-поток для каждой частоты и дает лучший математический анализ резистивного и реактивного компонентов общего дыхательного сопротивления с использованием техники быстрого преобразования Фурье. Кроме того, смешанная многочастотная форма сигнала обеспечивает улучшенные характеристики сигнала-шума. Впоследствии эта техника была усовершенствована и стала коммерчески доступна с 1998 года [102].

Методики и МФО, и ИОС широко используются в педиатрических клиниках всего мира, а также в лабораториях физиологии дыхания и в различных клинических исследованиях.

Основным преимуществом этих методов является выполнение простых спокойных дыхательных маневров, не требующих усилий и сотрудничества с медперсоналом. Эти тесты легко выполняются пациентами, проведение спирометрии у которых затруднено или противопоказано (лицами с нарушением когнитивных функций, в раннем послеоперационном периоде, после лёгочного

кровотечения или кровохарканья, после спонтанного пневмоторакса сроком до 1 месяца, ослабленными больными).

1.3. Клиническое значение метода форсированных осцилляций

Клинический потенциал метода основан на его преимуществах: процедура исследования не длительная, требует только пассивного сотрудничества (то есть нет форсированных маневров), не нуждается ни во введении раздражающих устройств (например, эзофагового баллона), нет пугающих условий измерения (например, закрытии в плетизмографе). Это особенно важно для детей, так как его можно рутинно использовать с 3 лет и старше. Кроме того, физические основы МФО свидетельствуют о возможности получения дополнительной информации о механических свойствах аппарата вентиляции, что повышает интерес к методу.

Накоплена информация об особенностях изменения параметров МФО при многих патологических состояниях. Ряд исследований [39, 47, 137, 150, 151], проведенный у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, продемонстрировал высокую информативность ИОС для диагностики и контроля развития обструктивных заболеваний легких в процессе лечения. Метод обладает высокой чувствительностью для выявления повышения дыхательного сопротивления.

Изучение параметров реактанса и резистанса методом ИОС у больных с ХОБЛ с разной степенью тяжести показало, что с увеличением тяжести обструкции повышается резистанс и снижается реактанс, причем при более низкой степени обструкции больше информации дают параметры резистанса, в то время как при тяжелой обструкции данные реактанса становятся более чувствительными [85]. Xia Wei выявил достоверную взаимосвязь показателей ИОС с данными традиционных легочных тестов – параметрами спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких [169]. Оказалось, что у пациентов с ХОБЛ наиболее тесные взаимосвязи с традиционными легочными тестами были у параметров реактанса:

Xrs5, Fres и AX. Эти параметры сильнее, чем параметры резистанса отражали нарушения проходимости дыхательных путей, дисфункцию мелких дыхательных путей, воздушные ловушки. Из показателей резистанса лучшую взаимосвязь показала частотная зависимость ($Rrs5-Rrs20$, $(Rrs5-Rrs20) / Rrs5$). Был выявлен рост отношения $(Rrs5-Rrs20) / Rrs5$ с повышением степени тяжести ХОБЛ, отражающий увеличение доли периферических дыхательных путей в общем дыхательном сопротивлении. Авторы показали возможности ИОС как альтернативного метода оценки легочной функции у пациентов с тяжелыми функциональными нарушениями при ХОБЛ (ОФВ1 < 50% д.в.), нуждающихся в ингаляционной глюкокортикоидной терапии.

Для определения вентиляционной неравномерности более 60 лет используются тесты промывания инертным газом (washout technique) [156]. Эта техника трудоемка и требует дорогостоящего оборудования и вдыхания газовых смесей, но на основании этих тестов можно определить долю неравномерности ацинарной и кондуктивной зон легких. В исследовании L. Jarenback с соавторами показано, что повышенная вентиляционная неоднородность ацинарных дыхательных путей тесно связана с повышением частотной зависимости резистанса и изменением реактанса дыхательной системы [107].

Метод является более чувствительным для выявления периферической обструкции дыхательных путей, чем спирометрия [73, 126]. Некоторые авторы [100] дифференцировали уровень вентиляционных нарушений при астме по данным спирометрии:

-обструкция мелких дыхательных путей при ОФВ1 (%д.в.) – в пределах нормы, снижение средней объемной скорости при выдохе 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75) < 65%;

-обструкция центральных дыхательных путей – ОФВ1 < 80% д.в., СОС25-75 – в пределах нормы;

- генерализованная обструкция - ОФВ1 < 80% д.в., СОС25-75 < 65%.

Однако, такое разделение не является правомерным, так как метод спирометрии не может выявлять уровень обструкции [66].

При сравнении методов спирометрии и форсированных осцилляций обнаружено лучшее выявление обструкции и индикации уровня обструкции при МФО, чем при спирометрии. Достоверные корреляционные связи получены между параметрами резистанса ($Rrs5$ (%д.в.), $Rrs5-Rrs20$ (%д.в.), $Rrs20$ (%д.в.) и показателями спирометрии (выраженными в % от д.в.): тесные между $Rrs5$ и ОФВ1/ФЖЕЛ, $Rrs20$ и ОФВ1, $Rrs5-Rrs20$ и СОС25-75; умеренные между $Rrs5$ и ОФВ1, СОС25-75, $Rrs20$ и СОС25-75 и между $Rrs5-Rrs20$ и ОФВ1/ФЖЕЛ, ОФВ1, ФЖЕЛ [100].

Отличительной особенностью бронхиальной астмы является хроническое воспаление дыхательных путей, которое, наряду с неоднородностью вентиляции, взаимосвязано с их гиперчувствительностью. В патологический процесс вовлекаются не только крупные, но и мелкие дыхательные пути. Вентиляционная неоднородность, утолщение бронхиальной стенки вследствие воспаления приводят к повышению общего бронхиального сопротивления. Таким образом, состояние периферических дыхательных путей играет важную роль в патогенезе астмы, дисфункция мелких дыхательных путей может ассоциироваться с бронхоконстрикцией и слабым контролем над заболеванием [87, 165].

При легкой степени БА тяжесть обструкции по данным ИОС может быть более выражена, чем при спирометрии [25]. Были выявлены сильные и умеренные взаимосвязи осцилляторных параметров с показателями спирометрии и аэродинамическим бронхиальным сопротивлением по данным бодиплетизмографии. Наиболее информативными параметрами ИОС при легкой БА оказались частотная зависимость резистанса и площадь реактанса.

Было доказано, что резистанс на частоте 5 Гц является чувствительным маркером изменения калибра дыхательных путей, в связи с чем параметры осцилляторной механики могут использоваться для контроля лечения БА [61].

Многие исследователи отмечали значимость изучения частотной зависимости осцилляторных параметров при оценке состояния пациентов с обструктивными заболеваниями. S. Kjellberg с соавторами показали, что частотная зависимость резистанса является полезным маркером неоднородности вентиляции и предиктором обострения при БА [114]. В работе P.A. Williamson достоверное увеличение частотной зависимости резистанса наблюдалось при тяжелой астме ($p < 0,001$) и ХОБЛ ($p < 0,001$). Были выявлены корреляции между Rrs5 – Rrs20 и СОС25-75 ($r = 0,71$, $p < 0,01$) [173].

Ряд исследований посвящен возможности применения МФО для дифференциации обструкции при бронхиальной астме и ХОБЛ [111, 146, 167, 173].

Еще 1991 году J.A. Van Noord в своих работах пытался найти отличия в результатах МФО между больными с БА и ХОБЛ, разделенным на 2 варианта: с хроническим бронхитом и с эмфиземой. Степень обструкции по данным спирометрии во всех группах была одинаковой. Всем обследуемым было проведено комплексное функциональное исследование, включающее в себя, кроме спирометрии, определение статических легочных объемов, аэродинамического сопротивления бронхов, эластических свойств легких и легочного газообмена. Из параметров осцилляторной механики анализировали данные резистанса, реактанса и резонансной частоты. Показатели во всех группах изменялись в соответствии с обструктивным паттерном: увеличивался резистанс вместе с резонансной частотой, а реактанс снижался. Осцилляторные параметры тесно коррелировали с аэродинамическим сопротивлением, связь параметров с ОФВ1 была слабее, особенно в группе БА. Наибольшее значение Rrs наблюдалось у больных БА, достоверно отличаясь от групп с ХОБЛ. А реактанс был достоверно выше у больных с эмфиземой, не отличаясь между собой в остальных двух группах. Был сделан вывод, что МФО не может быть использован как метод дифференциальной диагностики обструктивных заболеваний, но дает дополнительную информацию [167].

В более поздних работах были выявлены некоторые особенности, отличающие БА и ХОБЛ. Параметры резистанса и реактанса, измеренные с помощью ИОС и МФО, были однонаправленно изменены и у больных БА, и при ХОБЛ [111, 146, 168]. В исследовании P. Paredi для групп больных с БА и ХОБЛ были выявлены достоверные отличия от группы контроля как показателей резистанса ($Rrs5$, $Rrs15$), так и реактанса ($Fres$, $Xrs5$, AX). Выявлены значимые связи между фрикционным сопротивлением на частоте 5 Гц и ОФВ1 в группе ХОБЛ и показателем реактивного сопротивления на частоте 5 Гц с ОФВ1 в обеих группах. При исследовании параметров ИОС за целый дыхательный цикл достоверных отличий между БА и ХОБЛ не было, в том числе, в обеих группах с ОФВ1 < 60% д.в. [146]. Однако при анализе параметров резистанса и реактанса на частоте 5 Гц отдельно на вдохе и выдохе выявлены отличия между заболеваниями: у пациентов с БА разницы величин $Rrs5$ и $Xrs5$ на вдохе и выдохе не было, а у пациентов с ХОБЛ на выдохе выраженность отклонения $Rrs5$ и $Xrs5$ была достоверно больше [146]. P. Paredi не выявил различий резистанса на частоте 5 и 15 Гц между БА и ХОБЛ, в то время как Sh. Kanda показал значительное повышение резистанса на частоте 20 Гц при астме по сравнению с группой ХОБЛ, а также достоверную связь изменений параметров (увеличение $Rrs5$ и снижение $Xrs5$) с увеличением степени тяжести ХОБЛ. Аналогичные изменения $Rrs5$ и $Xrs5$ наблюдались у астматиков с нормальным ОФВ1/ФЖЕЛ [111].

Анализ осцилляторных параметров во время инспираторной и экспираторной фазы дыхания показал, что у больных ХОБЛ $Xrs5$ в экспираторную фазу достоверно ниже, чем в инспираторную, а $Rrs5$ выше в экспираторную. В группе с БА такой разности не отмечалось. Достоверного различия $\Delta Xrs5$ ($Xrs5_{\text{вдоха}} - Xrs5_{\text{выдоха}}$) у больных БА и ХОБЛ P. Paredi выявить не удалось, однако, работа A. Sugiyawa [164] доказала достоверность отличий данного показателя в этих группах. Продолжительность обследования (16, 30, 60 секунд) также влияла на параметры МФО: при уменьшении длительности теста в группе здоровых увеличивался

резистанс за весь дыхательный цикл (общий) и в экспираторную фазу, у больных БА увеличивался инспираторный резистанс, а в группе ХОБЛ – инспираторный реактанс [168].

По данным Y. Li при сравнении параметров ИОС у больных с ХОБЛ и БА было установлено, что изменения реактанса (Xrs_5 , Xrs_{25} , F_{res}) значительно коррелируют со степенью тяжести ХОБЛ, в то время как с БА выявлены сильные взаимосвязи показателей спирометрии с изменениями Rrs_5 , Xrs_{35} , Zrs [121].

В исследовании Л.Д. Кирюхиной в 2016г. было обнаружено, что при одинаковой степени тяжести обструкции по данным спирометрии резистанс на частоте 5 и 20 Гц (Rrs_5 , Rrs_{20}) у больных с БА достоверно выше, чем при ХОБЛ. Кроме того, у больных БА наблюдалось сочетание признаков резко выраженной обструкции и при спирометрии, и по результатам ИОС, а при ХОБЛ резко выраженная обструкция по данным спирометрии сочеталась с легкими или умеренными изменениями осцилляторных параметров [113].

ИОС начали применять после трансплантации легких для выявления признаков обструкции, метод был предложен как альтернатива спирометрии и тесту с 6-минутной ходьбой, которые обременительны для больных после операции [140].

Также эти исследования могут проводиться у пациентов на искусственной вентиляции легких и во время сна. Метод применяют для выявления обструкции у пациентов с синдромом сонного апноэ при полисомнографии [68, 90, 155].

Метод широко распространен и используется в педиатрической практике для диагностики обструкции (26, 42, 45, 115), а также для получения дополнительной информации о ее степени, уровне и обратимости (125, 158).

Диагностике обратимости бронхиальной обструкции с помощью осцилляторных методик посвящен ряд исследований, однако их результаты неоднозначны [66, 73, 127]. Выявлена разная реакция параметров МФО и ИОС при различных нозологических формах. При анализе бронходилатационного ответа показателей МФО на сальбутамол у пациентов с ХОБЛ выявлено существенное

улучшение параметров осцилляторной механики (снижение резистанса, повышение реактанса) по сравнению с группой здоровых людей, где отличия до и после бронхолитика были минимальны. Бронходилатационный эффект был более выражен при I, II стадии ХОБЛ, что объяснялось расширением центральных дыхательных путей и улучшением однородности вентиляции. При тяжелых стадиях заболевания (III, IV) положительная динамика была меньше, однако выраженность обструкции дыхательных путей снижалась, вентиляция становилась более однородной [81].

В исследовании влияния комбинированного бронхолитика (сальбутамол + ипратропиум) на пациентов с ХОБЛ L. Jarenbäck показал более существенную разницу значений резистанса на низких частотах (R_{rs5} , % д.в.), частотной зависимости ($R_{rs5}-R_{rs20}$, % д.в.) и показателей реактанса (X_{rs5} , % д.в., АХ, кПа/л/с) в группе пациентов с ОФВ1 <65% д.в. [107]. Н.Ж. Smith считает, что X_{rs} и R_{rs} на низких частотах являются наиболее чувствительными параметрами к изменению функции периферических дыхательных путей [163].

Е. Oostveen с соавторами провели многоцентровое исследование для определения бронходилатационного ответа у здоровых субъектов с использованием как классического МФО с “pseudorandomnoise”, так и ИОС [141]. Спектры импеданса различались по частотной зависимости между центрами, поэтому объединять данные разных техник нельзя, однако все техники показали снижение резистанса на всем диапазоне (11% в среднем), но преимущественно снижение было на низких частотах. Изменения R_{rs} были более выраженными, чем X_{rs} , 95-й перцентиль ответа в группе здоровых взрослых испытуемых был равен 32% для резистанса на низкой частоте.

При сравнении методов ИОС и спирометрии у детей-атопиков с БА и без нее было выявлено достоверное различие изменений R_{rs5} , R_{rs10} , X_{rs10} после бронхолитика в первой группе по сравнению со второй, в то время как различий в параметрах спирометрии у этих двух групп обследованных обнаружено не было. Это, по мнению автора, позволяет считать ИОС более чувствительным методом

выявления обратимости обструкции у детей [127].

Были предложены различные параметры осцилляторной механики и величина их изменений для оценки бронходилатационного теста (БДТ). Так, А. Marotta предлагает считать положительным ответом на бронхолитик снижение Rrs10 на 15-20% или снижение Rrs5 на 20-25% от исходного значения [127], В. Brashier - снижение Rrs5 или Xrs5 на 40% от исходного значения [73], Е. Oosteen - снижение Rrs6 >45% от базового уровня [141], Н.Ж. Smith - снижение АХ на 50% и больше [163].

При анализе данных, полученных при исследовании больных с интерстициальными болезнями легких, были выявлены изменения параметров осцилляторной механики, позволяющие заподозрить рестриктивный характер вентиляционных изменений [19, 40].

В исследовании больных с доказанным рестриктивным паттерном вентиляционных нарушений (по данным классических легочных тестов – спирометрии, бодиплетизмографии, исследовании эластических свойств легких с помощью пищеводного зонда) было установлено, что параметры общего дыхательного сопротивления и его резистивного компонента (Rrs5, Rrs20, Rrs5-Rrs20) в среднем по группе были в пределах нормы. Параметры реактанса на частоте 5 Гц умеренно снижались, соответственно, повышая ΔX_{rs5} и резонансную частоту ($F_{res} = 16,3 \pm 0,6$), а реактивное сопротивление на частоте 35 Гц не изменялось [19, 40]. Относительная частотная зависимость резистанса ($(Rrs5-Rrs20)/Rrs5 \times 100\%$) оказалась в пределах нормы, тогда как абсолютная (Rrs5-Rrs20) увеличилась, а показатель когерентности был в пределах нормы, что исключало неоднородность вентиляции [40, 158]. В работах А. Sugiyama, В.А. Naglaa рестриктивный паттерн заболевания был установлен только на основании спирометрии, и данные параметров ИОС несколько отличались от результатов вышеприведенных исследований: повышение резистанса на частоте 5 Гц было умеренным, а повышение резонансной частоты и снижение реактивного

сопротивления на 5 Гц - более выраженным [134, 162].

Результаты корреляционного анализа параметров ИОС и традиционных легочных тестов оказались противоречивыми: по данным Л.Д. Кирюхиной была выявлена взаимосвязь изменений и резистанса ($Rrs5$, $Rrs5-Rrs20$) и реактанса ($\Delta Xrs5$, $Fres$) со снижением статических легочных объемов и изменением эластических свойств легких, характерных для фиброза легочной ткани (повышением индекса ретракции, снижением легочной растяжимости). Наибольшей силы взаимосвязь была выявлена для параметра $\Delta Xrs5$ и легочными объемами [19]. О.И. Савушкина с соавторами также выявили умеренные корреляции $Fres$ и $\Delta Xrs5$ от легочных объемов, объемных скоростей, ОЕЛ, аэродинамического сопротивления, параметров легочного газообмена, показателей фрикционного сопротивления (относительной и абсолютной частотной зависимости) от тех же показателей, измеренных классическими методами [40].

Другие авторы отмечали взаимосвязи признаков рестрикции только с параметрами реактанса. Е. Semenova обнаружила значительную отрицательную связь $\Delta Xrs5$ с легочными объемами и положительную с $SOC25-75$. Выявлена положительная корреляция $Xrs20$ со статическими легочными объемами и легочным газообменом [158]. А. Sugiyama обнаружил корреляционную связь только между $\Delta Xrs5$, жизненной емкостью легких и легочным газообменом [164]. М. Fujii выявил положительную корреляционную связь $Fres$ со шкалой фиброза (по данным компьютерной томографии) у больных интерстициальными легочными заболеваниями [93].

В исследовании В.А. Naglaa установлена слабая корреляция признаков рестрикции по данным ИОС и результатов 6-минутного теста с ходьбой [136].

Следует отметить, что в работах, посвященных изучению поведения осцилляторных параметров при рестриктивном паттерне, вентиляционных нарушений имеются некоторые различия. Ряд из них связан с разными заболеваниями, вызывавшими рестрикцию (только идиопатические

интерстициальные пневмонии у Л.Д. Кирюхиной и Е. Semenova и разнообразные бронхолегочные патологии у Савушкиной О.И.) [40]. Другие отличия вызваны различными способами выявления рестрикции (комплекс функциональных тестов либо только спирометрия). При анализе параметров ИОС при различном уровне снижения общей емкости легких было доказано, что при утяжелении степени рестрикции начинала появляться частотная зависимость резистанса и несколько увеличивалось фрикционное сопротивление на низких частотах. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что изменения параметров ИОС отражают выраженность рестрикции, но не являются специфичными для выявления этого вентиляционного варианта нарушений механики дыхания [19, 40, 160].

По данным А. Sugiyama с соавторами и К. Morigi с соавторами, которые сопоставили данные ИОС пациентов, имеющих интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с рестриктивным паттерном спирометрии, с результатами ИОС у больных с обструктивными заболеваниями (БА, ХОБЛ). У больных с ИЗЛ наблюдалось повышение резистанса на частоте 5 Гц и снижение реактанса по сравнению с группой контроля. Однако такого же типа изменения были выявлены и при бронхиальной астме, и при ХОБЛ, хотя резистанс при ИЗЛ был достоверно ниже, чем при обструктивных заболеваниях. Площадь реактанса показала статистически значимо более низкие значения, чем при обструктивной патологии, но не оказалась независимо связанной с ИЗЛ (множественный линейный регрессионный анализ). Отличительной чертой ИЗЛ и обструктивных заболеваний стало различие X_{rs5} в разных фазах дыхательного цикла: при ИЗЛ X_{rs5} был статистически значимо ниже на вдохе, при БА разницы X_{rs5} не было, а при ХОБЛ реактанс был значимо ниже на выдохе [134, 164].

Важно отметить, что, работы по изучению рестриктивных изменений немногочисленны, количество обследованных пациентов не превышает 100 человек (от 47 до 82), в отличие от исследований больных с БА и ХОБЛ и другими заболеваниями с обструктивными вентиляционными нарушениями. Некоторые

исследователи для установления рестрикции используют только спирометрию [136, 164]. Другие авторы диагноз интерстициальных пневмоний устанавливают по данным КТ, из-за чего группа обследуемых включает в себя разные типы вентиляционных нарушений (ОЕЛ в пределах от 47,7 до 151,9% д.в.) [134].

Таким образом, на данный момент ИОС и МФО показали информативность для выявления обструкции, но не могут заменить классические функциональные тесты для выявления рестрикции. Разные техники МФО дают систематические различия в Rrs и Xrs, особенностях изменений параметров при различных заболеваниях и ответе на бронходилататор. Дополнительная информация, которую можно получить с их помощью, нуждается в дальнейшем накоплении и анализе.

1.4. Диагностика функциональных нарушений внешнего дыхания в периоперационном периоде

Предоперационное выполнение легочных тестов позволяет оценить состояние легких и помогает в выявлении пациентов с высоким риском послеоперационных легочных осложнений. Для оценки функции дыхания перед операцией обычно используется спирометрия. Однако, не все пациенты могут правильно выполнить маневр форсированного выдоха, в связи с чем результаты могут быть некорректными. Кроме того, проведение спирометрии противопоказано в течении 4-х недель после торакальной или абдоминальной хирургии [21, 44]. Бодиплетизмография также требует выполнения максимальных дыхательных маневров и помещения пациента в специальную кабину, что исключено в ранний послеоперационный период. Ингаляция анестетиков, интубация трахеи во время операции могут привести к повреждению легких, обострению имеющихся легочных заболеваний, повышают риск дыхательных осложнений при ограниченных возможностях функциональной оценки в ранний период после операции. Очевидно,

что МФО и ИОС могут быть использованы в пред- и послеоперационном периоде как легочный тест, не требующий сотрудничества с пациентом, выполнения максимальных дыхательных движений и выполняющийся при спонтанном дыхании. Однако в настоящее время нам встретились единичные исследования, посвященные функциональной оценке механики дыхания после различных оперативных вмешательств.

Группа японских ученых исследовала когорту пациентов, подвергшихся оперативному лечению под общей анестезией [139]. Пациентам были проведены спирометрия до операции и анализ частотных свойств легких методом форсированных осцилляций до и сразу после окончания урологического хирургического вмешательства. Авторы выявили достоверные статистические отличия показателей фрикционного ($Rrs5$, $Rrs20$, $Rrs5-Rrs20$) и реактивного ($Xrs5$, AX , $Fres$) сопротивлений до и в раннем постинтубационном периоде. Был сделан вывод, что анестезия и механическая вентиляция легких снижают растяжимость легочной ткани и повышают фрикционное сопротивление бронхов.

У больных с ожирением наблюдается обратная ситуация: показатели резистанса и реактанса, имеющие измененные значения до операции (повышение резистивного сопротивления бронхов, снижение эластических свойств легких), после хирургической коррекции веса достоверно улучшаются [143].

По данным российских авторов, у пациентов, перенесших лапаротомию и струмэктомия, общее дыхательное сопротивление и резистанс сразу после экстубации повышались, а реактанс оставался на дооперационном уровне [3]. Исследователи объяснили повышение резистанса повреждением экстраторакальных дыхательных путей за счет эндотрахеальной трубки, а отсутствие отрицательной динамики реактанса тем, что выраженного снижения функциональной остаточной емкости и нарушения проходимости периферических дыхательных путей после не торакальных операций не было. Через 5-7 суток после полостных операций дыхательный импеданс и его резистивный компонент достоверно не отличались от

дооперационных значений при достоверно сниженных легочных объемах. Эти данные были получены как для абдоминальных, так и для торакальных операций. Отличия заключались в изменениях показателей реактивного сопротивления у больных после торакотомии: достоверное снижение реактанса (X_{rs5}) и повышение резонансной частоты (F_{res}) по мнению авторов отражали ограничительный паттерн нарушений в связи с резекцией легочной ткани и наличием торакотомической раны [3].

Выявлены корреляционные связи до- и послеоперационных параметров реактанса (X_{rs5} , A_X , F_{res}) с жизненной емкостью легких и ОФВ1 по данным спирометрии: умеренные с дооперационными и сильные с послеоперационными [139]. По мнению авторов, изменения механических свойств легких могут быть связаны с отеком голосовых связок, отеком периферических или центральных дыхательных путей, накоплением мокроты, астмой или вентилятор-ассоциированным повреждением легких.

Осложнениями длительной искусственной вентиляции (ИВЛ) легких с наложенной трахеостомой могут являться обструкции гортани и трахеи за счет формирования стенозов трахеи из-за трахеомалиции и разрастания грануляционной ткани. Возможность деканюляции у таких больных определяется по данным бронхоскопии (морфологическая оценка выраженности обструкции трахеи) и пульсоксиметрии (отсутствие снижения сатурации кислорода ниже 90%). Бронхоскопия является «золотым стандартом» при оценке стенозов трахеи, но это инвазивная методика, неприятная для пациента. При исследовании пациентов с различными диагнозами (пневмония, ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца, протезирование коронарных сосудов и клапанов сердца), находящихся на пролонгированной ИВЛ, было проведено бронхоскопическое обследование и импульсная осциллометрия для определения возможностей неинвазивной методики в оценке дыхательной функции у таких пациентов [91]. Было установлено, что резистанс на частоте 5 Гц, измеренный методом ИОС, дает информацию о

сопротивлении бронхов, которое коррелирует со степенью стеноза трахеи, выявленной при бронхоскопии. Таким образом, проведение бронхоскопии для определения возможности деканюляции при значении $Rrs5$ менее 0,35 кПа/л/с не является обязательным.

При изучении центральной обструкции дыхательных путей (фиксированной и переменной) с помощью ИОС до и после интервенционной бронхоскопии было установлено, что все параметры осцилляторной механики (резистанс на частоте 5 и 20 Гц, абсолютная частотная зависимость резистанса ($Rrs5-Rrs20$), реактанс на частоте 5 и 20 Гц и резонансная частота, измеренные на вдохе и выдохе) улучшились после эндоскопического лечения [101]. Наибольшие изменения наблюдались у резистанса на частоте 5 Гц, который значительно снизился, и реактанса на частоте 20 Гц, существенно повысившемся. Были выявлены сильные корреляционные связи между параметрами ИОС ($Rrs5$, $Rrs5-Rrs20$, $Xrs5$, $Xrs20$) и степенью одышки, выявленной по шкале mMRS. Показатели частотной зависимости и реактанса на частоте 5 Гц оказались наиболее чувствительны к дифференциации фиксированной и переменной обструкции, показывая 100% чувствительность и специфичность.

В работе отечественных авторов были проведены исследования по изучению осцилляторной механики дыхания у больных, оперированных под общей и спинальной анестезией, и сопоставление полученных данных со спирометрическими величинами [52]. Метод форсированных осцилляций и спирометрию проводили до операции, через 1 ч после нее, на 1-е и 5-е сутки. Оказалось, что после общей анестезии, в отличие от спинальной, наблюдалось увеличение резистивной части дыхательного импеданса. Через 1 и 5 суток после операции у больных, оперированных под спинальной анестезией, наблюдалась тенденция к улучшению показателей как осцилляторной механики дыхания, так и спирометрических величин по сравнению с исходными. Была выявлена средняя корреляция между общим дыхательным импедансом и резистансом, с одной стороны, и сопротивлением дыхательных путей, измеренным методом прерывания потока, с другой. МФО

зарекомендовал себя как удобный и информативный тест для оценки функции дыхательной системы в пред- и послеоперационном периодах. Было выявлено негативное влияние общей, но не спинальной анестезии на показатели осцилляционной и классической механики дыхания.

S. Nakano с соавторами с помощью МФО проверили гипотезу, что различные устройства для проведения вентиляции легких (эндотрахеальная трубка или I-gel надгортанный воздуховод) по-разному влияют на сопротивление дыхательных путей и растяжимость легочной ткани. Параметры МФО были достоверно больше изменены при использовании эндотрахеальной трубки, чем надгортанного воздуховода, продолжительность использования обоих устройств не различалась. По мнению авторов, эндотрахеальная трубка сама по себе оказывает повреждающее действие на дыхательные пути, поэтому спонтанная вентиляция легких через надгортанный воздуховод может быть предпочтительнее у пациентов с тяжелыми респираторными нарушениями [138].

По данным японских исследователей длительность общей анестезии более 2-х часов также является фактором ухудшения механических свойств легких [117]. Обследуемые пациенты с различными типами операций (абдоминальные, урологические, мастэктомии, операции на шее, ЛОР-органах) были разделены на 2 группы по длительности операций ≥ 2 часов и < 2 часов. Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, предоперационным спирометрическим данным. Однако, у пациентов с большей длительностью наркоза преобладали абдоминальные операции, у больных с меньшим временем анестезии - урологические вмешательства. Объем интраоперационных трансфузий также был больше в первой группе. Обследование проводили методом форсированных осцилляций за день до хирургического вмешательства и в первые послеоперационные сутки. Параметры резистанса (Rrs_5 , Rrs_{20} и Rrs_5-Rrs_{20}), а также отклонение реактанса на частоте 5 Гц (Xrs_5) у пациентов в группе с большей длительностью операции были выше по сравнению с дооперационными

показателями и с послеоперационными результатами в группе с меньшей продолжительностью анестезии и операции. Таким образом, более длительный период анестезии и механической вентиляции оказывают негативное влияние на дыхательную систему, так как уменьшают эластичность легких, увеличивают вязкостное сопротивление, вызывая ателектаз и закрытие дыхательных путей, в результате чего возникает легочный шунт.

Российский ученый А.И. Богданец не получил достоверных отличий параметров общего дыхательного сопротивления и его компонентов от длительности герниопластики, механическое воздействие на дыхательную систему, по его мнению, зависит от вида полостных операций [3].

По мнению разных авторов, периоперационные изменения респираторного импеданса могут быть вызваны отеком голосовых связок, возникающим в результате эндотрахеальной интубации; отеком центральных или периферических дыхательных путей, возникающим в результате внутривенного введения избыточной жидкости и / или положением Тренделенбурга во время операции; большим количеством мокроты; обострением бронхиальной астмы; и / или повреждением легких, вызванным искусственной вентиляцией [117, 139].

Таким образом, МФО может помочь в понимании механизмов, лежащих в основе патологических изменений механики дыхания в периоперационном периоде, и может быть использован в послеоперационном периоде, так как этой методике нет аналогов среди классических функциональных легочных тестов в связи с невозможностью их применения после хирургического вмешательства. Исследований состояния пациентов с туберкулезом легких после оперативного лечения с помощью МФО или ИОС не проводилось.

1.5. Применение метода форсированных осцилляций у больных туберкулезом

Метод форсированных осцилляций и его модификация импульсная осциллометрия, широко используемые для диагностики и контроля лечения

заболеваний с обструкцией дыхательных путей, таких как БА и ХОБЛ, практически не используются у больных с туберкулезом легких.

Применение МФО в Новосибирском НИИ туберкулеза [14, 23] повысило выявление обструктивных нарушений у больных ТЛ.

В исследовании, проведенном в 2009 году, были обследованы больные с разными формами ТЛ. Всем пациентам выполнен комплекс исследований, включающий в себя спирометрию и МФО. Методом форсированных осцилляций измеряли фрикционное (вязкостное) дыхательное сопротивление при дыхательном объеме (R_{fo}), на уровне вдоха (R_{in}) и выдоха (R_{ex}). Исследование выполнялось при спокойном дыхании последовательно при частоте 8,12,16 Гц. Признаками обструкции бронхов считали повышение параметров R_{rs} либо его частотную зависимость, рассчитанную как отношение разности сопротивлений на частоте 8 и 16 Гц к сопротивлению на частоте 8 Гц, выраженное в процентах.

Полученные при МФО результаты сравнивали с данными спирометрии, разделив обследуемых на группы в соответствии со степенью обструкции, выявленной классическим методом. Установлено, что параметры МФО коррелируют со скоростными показателями форсированного выдоха. Сопротивление бронхов увеличивалось по мере усугубления обструкции, повышались как показатели вязкостного сопротивления (R_{fo} , R_{in} , R_{ex}) на всех частотах, так и частотная зависимость. Были выявлены начальные признаки обструкции при МФО в виде повышения частотной зависимости R_{fo} , R_{ex} у больных с нормальными показателями по данным спирометрии. Это позволило установить бронхиальную обструкцию еще у 62 пациентов при неизмененных параметрах спирометрии [14].

При сопоставлении результатов МФО до и после лечения туберкулеза легких [15] было установлено, что динамика R_{rs} после лечения отмечалась у 62% больных, что значительно чаще, чем динамика спирометрических показателей: спокойная спирография – 35%, кривая поток-объем – 38%. Динамика осцилляторных параметров была более выраженной, чем спирометрическая, и зависела от исходных

показателей. Частота положительной динамики уменьшалась с увеличением степени выраженности обструкции до начала лечения. Так, у больных с начальной обструкцией улучшение бронхиальной проходимости наблюдалась в 60,5% случаев, в то время как пациенты с умеренной и значительной степенью нарушений улучшили показатели только в 37% и 29% случаев соответственно. Кроме того, частота выявления, степень выраженности и скорость положительной динамики параметров фрикционного сопротивления зависела от клинико-рентгенологической картины и динамики туберкулезного процесса [13, 15]: при эффективном лечении ТЛ наблюдались менее выраженные исходно обструктивные нарушения и лучшая обратная динамика, чем в группе с замедленным течением туберкулезного процесса.

Также оценивалось влияние специфических и неспецифических факторов развития бронхиальной обструкции на параметры сопротивления [11]. Выраженность бронхиальной обструкции зависела от специфических факторов: объема пораженной легочной ткани, наличия и объема деструкции, продолжительности туберкулезного процесса, поражения трахеобронхиального дерева, а также неспецифических факторов: возраста, симптомов интоксикации, контакта с поллютантами, курения и его интенсивности. Сочетание специфических и неспецифических факторов повышало риск развития обструкции, оказывая взаимное потенцирующее негативное воздействие на организм больного.

Таким образом, показатели вязкостного сопротивления, полученные при обследовании пациентов методом форсированных осцилляций, могут служить индикаторами течения туберкулезного процесса и маркерами улучшения респираторной функции при эффективном лечении туберкулёза. Была отмечена необременительность манипуляций для больного в отличие от проведения форсированных дыхательных маневров при спирометрии. Диагностические возможности метода импульсной осциллометрии у пациентов с ТЛ не изучались, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование было выполнено на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках научного государственного задания «Патофизиологические аспекты оптимизации лечения туберкулеза легких с учетом коморбидности и клинических особенностей специфического процесса» и «Разработка комбинированных методов лечения туберкулеза, вызванного лекарственно устойчивыми возбудителями с использованием новых противотуберкулезных препаратов и инновационных роботизированных и других миниинвазивных хирургических технологий», регистрационный номер в ЕГИСУ НИОКТР: АААА-А19-119022190105-3.

С целью решения поставленных в исследовании задач за период с 2015 по 2017 гг. проведено сплошное ретроспективное исследование с проспективным набором материала с включением 406 пациентов туберкулезом легких, которые обследовались и лечились в отделении терапии туберкулеза легких №1 и отделении туберкулезном легочно-хирургическом (торакальном) № 3. Проведены клинико-лабораторные исследования, оценены лучевые и эндоскопические данные. Всем больным было выполнено комплексное функциональное исследование внешнего дыхания, включающее в себя спирометрию, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности легких, а также импульсную осциллометрию и пробу с бронхолитиком. Пациентам, перенесшим оперативный этап комплексного противотуберкулезного лечения (78 человек), в послеоперационном периоде выполнено исследование респираторной функции при спокойном дыхании с помощью импульсной осциллометрии, для оценки обратимости обструктивных

изменений проведена бронхолитическая проба.

На рисунке 2 представлена схема проводимого исследования.

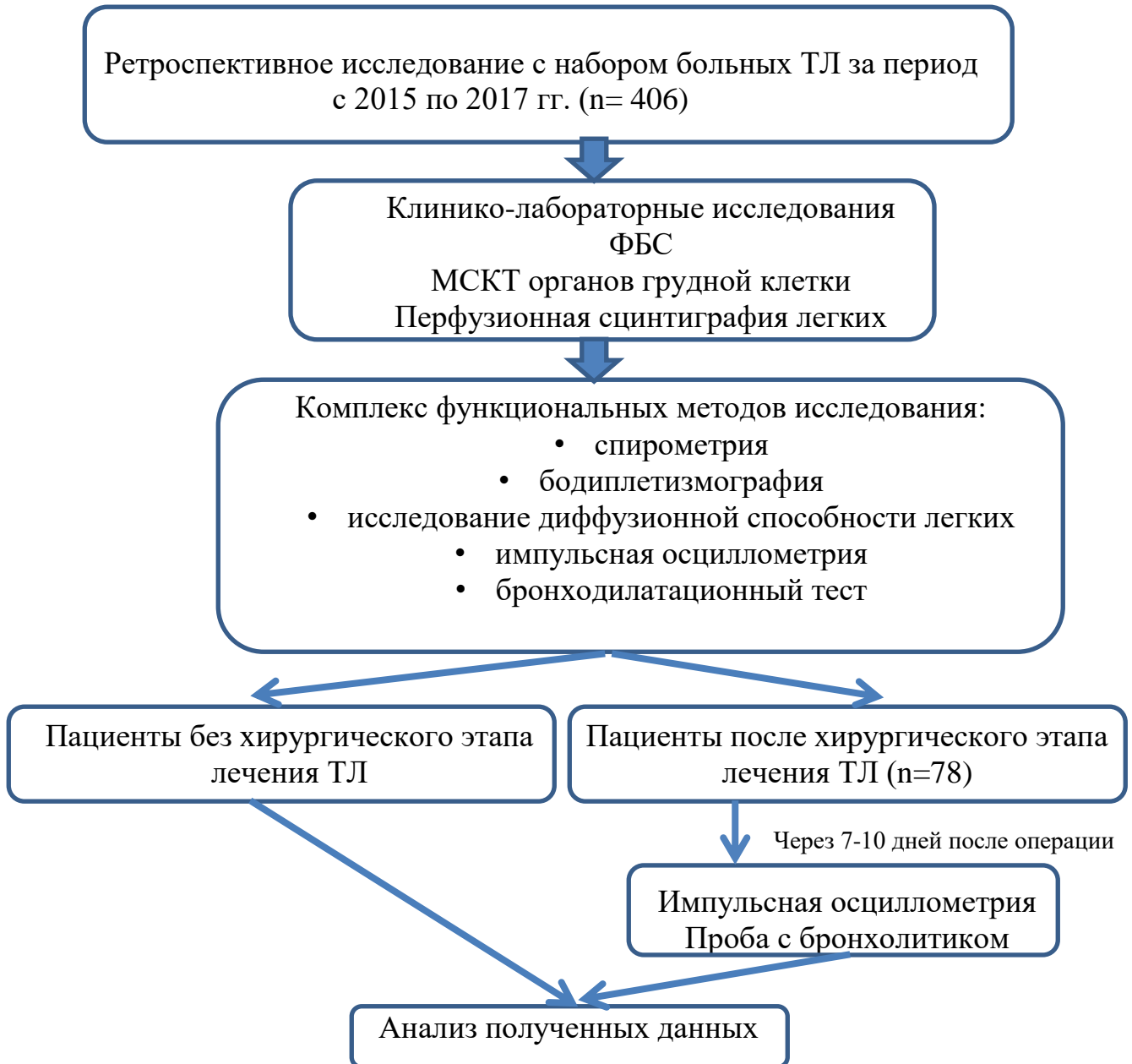


Рисунок 2 – Схема исследования

Примечание: ФБС – фибробронхоскопия,
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

Критерии включения:

- возраст от 18 лет;
- верифицированный диагноз туберкулеза органов дыхания (этиологическими либо гистологическими методами).

Критерии исключения:

- операции на органах грудной клетки в анамнезе;
- заболевания, ограничивающие подвижность грудной клетки;
- сердечная недостаточность с фракцией выброса <45% (измерена при эхокардиографии методом Симпсона).

Все обследованные пациенты давали письменное информированное согласие на проведение исследования. Протокол и дизайн исследования согласованы с независимым этическим комитетом при ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол № 29 от 14.04.2016 г.).

2.1. Методы исследования

При обследовании больных провели тщательный сбор анамнеза. Пациентам было проведено анкетирование выраженности клинической симптоматики по шкале И.А. Волчегорского, одышки по шкале modified Medical Research Council (mMRC), фибробронхоскопия; компьютерная томография и перфузионная сцинтиграфия легких; комплексное исследование функции внешнего дыхания, включающее в себя спирометрию, бодиплетизмографию (общую плетизмографию), исследование диффузионной способности легких (диффузион-тест), импульсную осциллометрию и бронходилатационный тест.

2.1.1. Оценка клинической симптоматики

Клиническая симптоматика оценивалась на основании наличия у больного респираторных и/или интоксикационных жалоб (кашель, кровохарканье, повышение температуры тела, потливость, снижение массы тела, боли в грудной клетке, одышка, слабость). Для количественной оценки выраженности имеющихся симптомов использовалась шкала квантифицированного учета клинических проявлений, предложенная И.А. Волчегорским [7] и приведенная в таблице 1.

Таблица 1 – Шкала ординальной квантификации клинических проявлений по И.А. Волчегорскому

Признак 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 ⁰ С) 1 – субфебрильная (от 37,0 до 37,9 ⁰ С) 2 – фебрильная (от 38 ⁰ С)
Потливость	0 - отсутствует 1 – незначительная, чаще в ночное время 2 - постоянная
Снижение массы тела за последние 3 месяца (со слов больного)	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
Интегральный (суммарный) показатель	максимально 17 баллов

Оценку одышки проводили по шкале mMRC, согласно которой различалось 5 степеней одышки: от 0-й (отсутствие признаков одышки, за исключением очень интенсивной нагрузки) до 4-й (очень тяжелой, когда одышка делает невозможным выход за пределы своего дома или появляется при одевании и раздевании). Шкала приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Шкала одышки mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет ходить медленнее по сравнению с другими людьми того же возраста, или проявляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной местности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным выход за пределы своего дома или появляется при одевании и раздевании

Исследование имеющейся сопутствующей патологии проводилось по данным анамнеза, результатам проведенного обследования, заключениям консультаций врачей-специалистов.

При анализе статуса курения учитывались факт курения в настоящем или в прошлом, возраст начала курения и рассчитывался индекс курения по формуле:

$$\text{ИК} = (\text{количество выкуриваемых в день сигарет} \times \text{число лет курения}) / 20 \quad (3)$$

Если индекс курения был более 10 пачко-лет, то пациент считался "безусловным курильщиком" [35].

2.1.2. Методы лучевой диагностики

Для оценки структурных изменений легких выполнялась мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки на томографе AQUILION PRIME, с мультисрезовым КТ-сканером с шириной детектора 40 мм, гентри 780 мм и возможностью одновременного получения 160 срезов толщиной 0,5 мм за время полного оборота 0,35с, производства Toshiba (Япония) в отделении компьютерной томографии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Исследование проводилось в положении больного на спине. Изучение патологических изменений в лёгких проводилось в «легочном окне», для оценки структур средостения использовалось «мягкотканное окно». Для дополнительного анализа структурных изменений и оценки повышенной воздушности легких использовались пакеты прикладных программ Nodule Analysis (3Д – автоматизированный анализ легочных фокусов и очагов для определения их объемов, размера, плотности, формы). Оценивались структурные изменения: распространенность специфического процесса, объем наиболее крупного фокуса, суммарный объем фокусов, суммарный объем зон распада. Анализ результатов проводился совместно с ведущим научным сотрудником, руководителем направления «Лучевая диагностика», врачом-рентгенологом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, кандидатом медицинских наук Гавриловым Павлом Владимировичем.

Косвенная оценка капиллярного кровотока легких (КЛК) проводилась с помощью перфузионной сцинтиграфии легких на аппарате для перфузионной сцинтиграфии легких Bright View SPEC Philips Medical System с99м-Тс-МАО (Голландия) в отделении радионуклидной диагностики. Измерялись снижение кровотока в зоне поражения, во всем легком на стороне поражения и в

контрлатеральном легком; распространенность зоны снижения кровотока в пораженном и интактном легких. Выраженность изменений оценивалась совместно с ведущим научным сотрудником направления «Лучевая диагностика», врачом-радиологом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, доктором медицинских наук Савиным Игорем Борисовичем по 4-м градациям: 1 - без изменений, 2 - незначительное снижение (потеря кровотока до 30%), 3 – выраженное снижение (потеря кровотока от 30 до 60%), 4 – резко выраженное снижение (потеря кровотока от 60 до 100%) [38].

2.1.3. Бактериологические и молекулярно-генетические методы исследования

Были использованы жидкая питательная среда Middlebrook 7H9, с применением автоматизированной системы для детекции роста и определения чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам (ПТП) ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson, США), а также плотные яичные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-П. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью микроскопии с окрашиванием по Цилю-Нильсену и последующим исследованием методом ПЦР амплификацией нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера *Mycobacterium tuberculosis-complex* на анализаторе iCycleriQ5, BioRad (США).

Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам проводили модифицированным методом пропорций в жидкой среде Middlebrook 7H9 с противотуберкулезными препаратами (на системе ВАСТЕС MGIT 960) и с помощью непрямого метода абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена. Для ускоренного определения лекарственной устойчивости МБТ использовали молекулярно-генетический метод исследования - тест-системы «ТБ-Биочип» (определение мутаций, приводящих к ЛУ к изониазиду и рифампицину) и «ТБ-Биочип-2» (определение мутаций, приводящих к ЛУ к препаратам второго ряда) (ООО «Биочип-ИМБ», Россия).

Лекарственную устойчивость подразделяли на несколько типов:

- монорезистентность - устойчивость штамма *M. tuberculosis* к одному из ПТП;
- полирезистентность - к двум и более препаратам;
- множественная лекарственная устойчивость - резистентность к рифампицину и изониазиду;
- широкая лекарственная устойчивость - резистентность к воздействию изониазида, рифампицина, фторхинолонов и одного из ПТП – канамицина, амикацина или капреомицина.

2.1.4. Исследование функции внешнего дыхания

Функциональное исследование органов дыхания проводилось в отделении функциональной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и включало в себя импульсную осциллометрию, выполняемую при спокойном дыхании, так и тесты, требующие максимальных и форсированных дыхательных маневров, качество которых зависит от усилия пациента.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИФВД) (спирометрия, бодиплетизмография, оценка диффузионной способности легких) проводилось на комплексной установке экспертной диагностики функции внешнего дыхания «Master Screen Body Diffusion» (VIASYS Healthcare, Германия) согласно критериям выполнения легочных тестов совместной рабочей группы Американского торакального общества (АТО) и Европейского респираторного общества (ЕРО) [67].

При проведении функциональных тестов пациент находился в состоянии покоя в течение 15 минут через 1- 1,5 после еды. Процедура проведения тщательно разъяснялась. Измерение проводили в положении сидя. Пациентам, принимающим бронхолитические препараты, отменяли ингаляции за 6-12 часов до проведения исследования (в зависимости от длительности действия препарата).

Спирометрия выполнялась в двух режимах: спокойного дыхания и форсированного выдоха. Регистрировались не менее трех маневров для спокойного

и форсированного дыхания при условии, что попытки воспроизводимы и выполнены технически правильно. Вариабельность показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) вдоха, ФЖЕЛ, ОФВ₁ не превышала 150 мл. Форсированный выдох был выполнен в соответствии с критериями должного усилия и продолжительностью не менее 6 секунд. При форсированном выдохе кроме ФЖЕЛ и ОФВ₁ анализировали среднюю скорость форсированного выдоха на участке 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75), индекс Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ), индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Исследование статических легочных объемов проводилось двумя методами - бодиплетизмографии и разведения инертных газов (гелия). При проведении БПГ пациент сидел в закрытой камере и дышал через зажатый губами загубник, плотно прижав ладонями щеки. Нос исследуемого был закрыт зажимом. Оценивались три воспроизводимые и правильно выполненные попытки. Из параметров БПГ оценивали общую емкость легких (ОЕЛ) и ее составляющие - ЖЕЛ и остаточный объем легких (ООЛ), долю ООЛ в структуре ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ), общее бронхиальное сопротивление (R_{tot}), аэродинамическое сопротивление на вдохе и выдохе (R_{in} , R_{ex}).

Легочный газообмен определялся по угарному газу (СО) методом одиночного вдоха газовой смеси, содержащей 0,25% СО, 9% гелия (Не) с задержкой дыхания. В процессе исследования пациент, зажимая загубник ртом и закрыв нос зажимом, должен был после спокойного дыхания и глубокого выдоха максимально быстро и глубоко вдохнуть, задержать дыхание на 10 секунд, после чего быстро выдохнуть. Определяли диффузионную способность легких (ДСЛ), трансфер-коэффициент – отношение диффузионной способности легких к альвеолярному объему (ДСЛ/АО), проводили коррекцию ДСЛ по гемоглобину.

Также метод одиночного вдоха по разведению гелия использовали для вычисления ОЕЛ отличным от БПГ способом для расчета невентилируемого объема легких (Δ ОЕЛ) по формуле:

$$\Delta\text{ОЕЛ} = \text{ОЕЛ}_{\text{БПГ}} - \text{ОЕЛ}_{\text{He}} \quad (4)$$

где $\Delta\text{ОЕЛ}$ – невентилируемый объем легких,

$\text{ОЕЛ}_{\text{БПГ}}$ - общая емкость вдоха, определенная методом БПГ,

ОЕЛ_{He} - общая емкость вдоха, определенная по методу разведения гелия.

Значение $\Delta\text{ОЕЛ} > 0,6$ л считалось патологическим и принималось за признак наличия «воздушной ловушки» [18].

На основании полученных данных выявлялись синдромы вентиляционных нарушений: обструктивный, рестриктивный или смешанный. Диагностику типов вентиляционных нарушений проводили согласно рекомендациям АТО/ЕРО и Национального руководства по функциональной диагностике [44, 66, 67]. Обструктивный вариант нарушений механики дыхания устанавливался на основании спирометрии, а рестриктивный и смешанный – по результатам спирометрии и бодиплетизмографии (таблица 3).

Таблица 3 - Типы вентиляционных расстройств и их диагностика [149]

Тип нарушения	Диагностика
Обструкция	ОФВ ₁ /ЖЕЛ <пятого перцентиля от д.в.*, ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,7 после бронходилатационного теста Обструкция дыхательных путей подтверждалась повышением R _{tot} , R _{in} и/или R _{ex} , увеличением ООЛ/ОЕЛ и $\Delta\text{ОЕЛ}$.
Рестрикция	$\text{ОЕЛ}_{\text{БПГ}} < \text{пятого перцентиля от д.в.}$
Смешанный вариант нарушений	Сочетание признаков обструктивного и рестриктивного вариантов нарушений: $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ и $\text{ОЕЛ} < \text{пятого перцентиля от д.в.}$

Примечание: д.в. – должная величина

Алгоритм интерпретации результатов функционального исследования для

определения вентиляционных паттернов представлен на рисунке 3.



Рисунок 3 – Схема анализа параметров спирометрии и бодиплетизмографии для определения синдромов вентиляционных нарушений [44]

Примечание: нгн – нижняя граница нормы

Использовали должные величины Европейского общества угля и стали (European Society Coal and Steel, 1993) [152], границы нормы автоматически вычислялась по формуле:

$$\text{нгн} = \text{д.в.} - 1,645 \text{ SD} \quad (5)$$

$$\text{вгн} = \text{д.в.} + 1,645 \text{ SD} \quad (6)$$

где нгн - нижняя граница нормы,

вгн - верхняя граница нормы,

д.в. - должная величина,

SD – стандартное отклонение.

Оценка степени тяжести обструкции проводилась по степени снижения ОФВ1 [66]. Выделяли 5 степеней тяжести обструктивных нарушений (легкая, умеренная, значительная, резкая, крайне резкая) (таблица 4).

Таблица 4 – Оценка степени обструктивных нарушений по ОФВ₁ [44]

Степень тяжести нарушений	ОФВ ₁ , % д.в.
легкая	> 70
умеренная	69 – 60
значительная (среднетяжелая)	59 – 50
резкая (тяжелая)	49 - 35
крайне резкая (крайне тяжелая)	< 35

Градацию выраженности изменений статистических легочных объемов, измеряемых при БПГ, определяли в соответствии с Национальным руководством (2019) (таблица 5).

Таблица 5 – Границы нормы и градации отклонений основных показателей бодиплетизмографии [44]

Показатели	Границы нормы	Градация отклонений		
		умеренное	значительное	резкое
ОЕЛ, %д.в.	нгн - вгн	> вгн - 135	136 – 145	> 145
		<нгн - 75	74 - 60	< 60
ЖЕЛ, %д.в.	или \geq нгн	<нгн - 71	70 - 51	< 51
ООЛ, %д.в.	нгн - вгн	> вгн - 200	201 – 250	> 250
		<нгн - 70	69-50	< 50
ООЛ/ОЕЛ	\leq вгн	> вгн - 170	171 – 210	> 210
R _{tot} , R _{in} , R _{экПа/л/с}	\leq 0,30	0,31 – 0,60	0,61 – 0,80	> 0,80

Примечание: д.в. – должная величина, нгн – нижняя граница нормы, вгн – верхняя граница нормы

Импульсная осциллометрия проводилась на спирометре Master Screen с модулем импульсной осциллометрии (VIASYS Healthcare, Германия). Исследование выполняли в положении больного сидя, с зажимом на носу и плотно прижатыми к щекам ладонями. Исключались глотательные движения или движения языка во время выполнения попытки. Каждый тест заключается в спокойном дыхании в загубник в течение 60-90 секунд. Для обеспечения надежности результатов проводилось не менее трех повторных маневров. Для дальнейшего анализа рассчитывались усредненные данные из трех маневров с коэффициентом вариации менее 10%.

По данным ИОС анализировались параметры:

- Zrs5 - «дыхательный импеданс», общее дыхательное сопротивление;
- Rrs5, 10, 15, 20, 25, 35 - «резистанс», фрикционное сопротивление при частоте осцилляций 5, 10, 15, 20, 25, 35 Гц;
- Rrs5-Rrs20 - частотная зависимость резистанса;
- Xrs5, 10, 15, 20, 25, 35- «реактанс», включающий в себя эластическое и инерционное сопротивление при частоте 5, 10, 15, 20, 25, 35 Гц;
- $\Delta Xrs5$ - разница между полученным X5 и должным X5;
- AX - площадь под кривой реактанса в частотном диапазоне от 5 Гц до резонансной частоты;
- Fres - резонансная частота – частота, при которой эластическое и инерционное сопротивления равны.

В зависимости от комбинации изменений резистанса и реактанса определяли паттерны вентиляционных нарушений по данным ИОС: норма (параметры в норме), генерализованная обструкция ($Rrs5, Rrs20, \Delta Xrs5 >$ нормы), центральная обструкция ($Rrs20 >$ нормы, $\Delta Xrs5$ - норма), периферическая обструкция ($Rrs5 >$ нормы, $Rrs20$ – норма, $\Delta Xrs5 >$ нормы и/или $Rrs5-Rrs20 >$ нормы), повышение эластического сопротивления легких (резистанс – норма, $\Delta Xrs5 >$ нормы). Для оценки отклонения полученных результатов от нормы использовали должные величины, предложенные

фирмой-разработчиком метода, и градации отклонений, разработанные Л.Д. Кирюхиной (таблица 6) [44].

Таблица 6 – Границы нормы и градации отклонений от нормы основных показателей импульсной осциллометрии [44]

Показатели	Норма	Изменения		
		умеренные	значительные	резкие
Zrs5, % д.в.	< 144	144 – 170	171 – 215	> 215
Rrs5, % д.в.	< 137	137 – 164	165 – 211	> 211
Rrs20, % д.в.	< 136	136 – 167	168 – 220	> 220
Rrs5-Rrs20, кПа/л/с	< 0,09	0,09 – 0,17	0,18 – 0,32	> 0,32
Xrs5, кПа/л/с.	> -0,15	-0,16...-0,27	-0,28...-0,47	< -0,48
$\Delta Xrs5$, кПа/л/с	< 0,16	0,16 – 0,27	0,28 – 0,46	> 0,46
Fres, Гц	< 15,0	15 - 21	22 -32	> 32

Для оценки динамики изменения осцилляторной механики в послеоперационном периоде использовали модифицированный алгоритм дифференциальной диагностики вентиляционных нарушений по данным ИОС, предложенный А.И. Богданцом (таблица 7) [3].

Таблица 7 – Характеристика изменения вентиляционной функции в послеоперационном периоде на основании динамики параметров ИОС

Типы нарушений	Показатели ИОС			
	Rrs5	Rrs20.	Rrs5-Rrs20	$\Delta Xrs5$
Ухудшение проходимости экстраторакальных дыхательных путей	↑	↑	0	↑ или 0
Ухудшение проходимости интраторакальных дыхательных путей	↑	0	↑	↑↑
Ухудшение проходимости экстраторакальных и периферических дыхательных путей	↑↑	↑	↑	↑↑
Рестрикция	0	0	0	↑↑

Примечание:

↑↑- выраженное увеличение показателя, ↑- увеличение показателя, ↑или 0 – возможно либо увеличение, либо отсутствие динамики показателя, 0 - отсутствие динамики показателя

Проба с бронхолитиком проводилась после выполнения комплекса описанных исследований. Пациент получал ингаляцию β_2 -агониста короткого действия сальбутамола в дозировке 400 мкг. Через 15 - 20 минут после ингаляции выполнялось повторное исследование ИОС, затем спирометрия. В раннем послеоперационном периоде тест проводили только с использованием ИОС. Бронходилатационный тест при ИОС считался положительным при снижении резистанса на частоте 5 Гц или повышении реактанса на частоте 5 Гц на 40% от исходной величины [73], а также при снижении АХ на 50% от исходного значения [163]. При спирометрии БДТ оценивали как положительный при увеличении $ОФВ_1$ на 200 мл и более от исходного, если прирост составлял более 12% [48, 66].

2.1.5. Методы статистической обработки результатов исследования

Сбор и хранение данных осуществлялся в пакете Microsoft Excel. Для статистического анализа использовалось специализированное программное обеспечение: Statistica 13 (лицензия № JPZ9081943829ARCN6ACD-L) и Medcalc 15.8.

Для описания клинических, лабораторных, инструментальных данных использовались методы описательной статистики. При нормальном распределении применялись параметрические методы, если распределение не являлось нормальным, обращались к непараметрической статистике. Закон распределения количественных показателей исследовался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, а также графо-аналитически по гистограммам распределения. В качестве описательных статистик в работе приведены: среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD) – $M \pm SD$ и 95% доверительный интервал - 95% ДИ (для нормального распределения) и медиана (Me) и квартили (для распределения, отличного от нормального).

Сравнения двух независимых групп проводили по ранговому U-критерию Манна-Уитни. Множественные сравнения показателей между группами проводились с помощью критерия Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением групп с учетом «эффекта множественных сравнений». Парные различия (результаты импульсной осциллометрии до- и после операции) определялись с помощью парного критерия Вилкоксона.

Взаимное влияние факторов оценивалось с помощью корреляционного анализа Спирмена. Оценка корреляционной связи проводилась по 5 степеням: отсутствует, слабая, средняя, сильная, полная, и могла быть прямая и обратная (таблица 8) [9].

Таблица 8 - Количественные критерии оценки силы и направления корреляционной связи

Сила связи	Значения коэффициента корреляции	
	Прямая (+)	Обратная (-)
Отсутствует	0,0	0,0
Слабая	от 0,01 до 0,29	от -0,01 до -0,29
Средняя	от 0,30 до 0,69	от -0,30 до -0,69
Сильная	от 0,70 до 0,99	от -0,70 до -0,99
Полная (функциональная)	1,0	-1,0

Значимость связи между двумя категоризованными переменными определяли с помощью критерия согласия χ^2 Пирсона. Для определения чувствительности параметров ИОС проведен ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC – area under ROC-curve).

Критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05.

2.2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Для решения задач исследования были изучены данные 406 пациентов с различными формами туберкулеза органов дыхания. В первой части научной работы

анализировались результаты всего комплекса исследований, проведенных при поступлении в клинику СПбНИИФ для углубленной диагностики и лечения.

Среди обследованных пациентов было 263 (64,8%) мужчины и 143 (35,2%) женщины (рисунок 4).



Рисунок 4 – Распределение больных по полу

Средний возраст всех пациентов, включенных в исследование, составил $39,3 \pm 11,7$ лет (от 18 до 74 лет), медиана возраста исследованных – 38 лет. Распределение пациентов по возрасту проводилось согласно классификации ВОЗ: 18-44 – молодой возраст; 45-59 – средний возраст; 60-74 – пожилой возраст, 75-90 – старческий возраст, более 90 – долголетие (рисунок 5).

Наибольшую долю составляли больные трудоспособного возраста: 272 (67,0%) обследованных относились к группе молодого возраста, менее трети пациентов – 111 (27,3%) составили люди среднего возраста и только 23 (5,7%) принадлежали к лицам пожилого возраста. Пациентов старших возрастных групп (старческого возраста и долголетия) не было. Количество мужчин почти в 2 раза превышало количество женщин. Мужчины преобладали во всех возрастных группах: в когорте молодого возраста – 42,6% против 24,4% женщин, в средней – 18,7%

против 8,6% и в группе пожилого возраста – 3,5% против 2,2%.

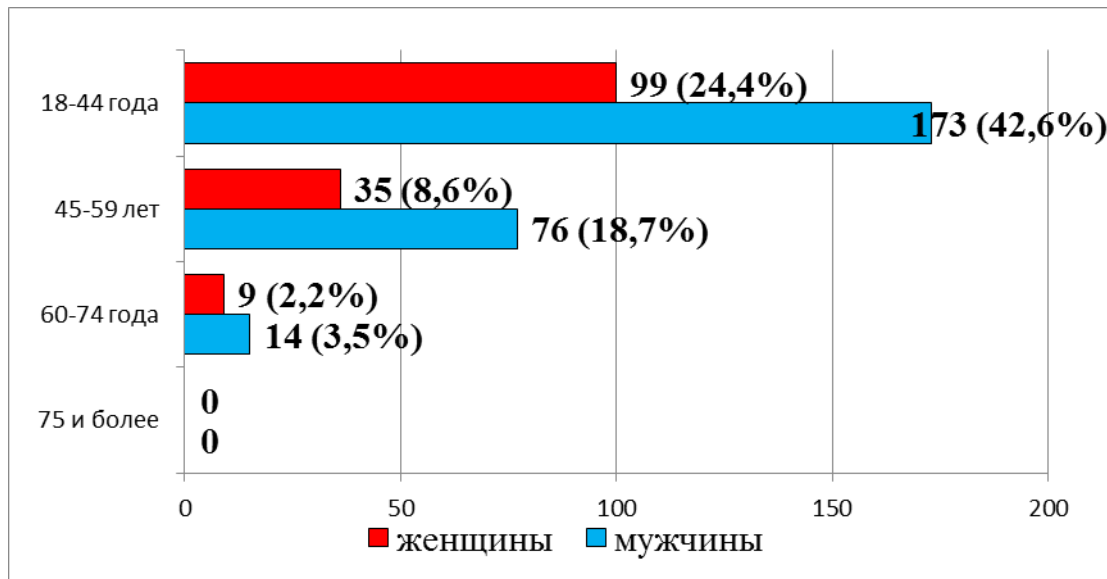


Рисунок 5 – Распределение больных по возрасту

Методы выявления туберкулеза легких у обследованных пациентов представлены на рисунке 6. Чуть больше, чем у половины больных (55,7%) заболевание выявляли при активном обращении за медицинской помощью в связи с появлением жалоб респираторного или интоксикационного характера, легочного кровохарканья или кровотечения. В 44,3% диагноз был заподозрен при проведении флюорографии (ФЛГ) в связи с профилактическим медицинским осмотром.

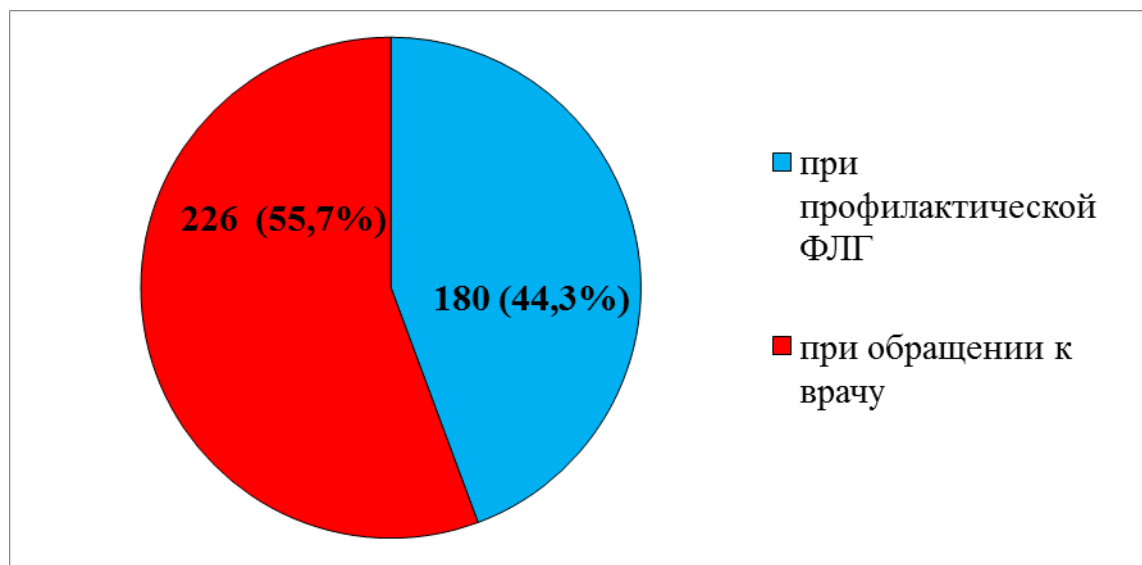


Рисунок 6 – Пути выявления туберкулеза легких

Также была проанализирована длительность заболевания туберкулезом легких (рисунок 7). На момент включения в исследование только у трети пациентов (32%) туберкулез был впервые выявленным, продолжительность заболевания была менее 1 года. Остальные пациенты (68%) ранее уже получали противотуберкулезную терапию, но заболевание протекало волнообразно или перешло в хроническое течение. В течение периода от 1 года до 5 лет лечились от туберкулеза 166 (41%) человек, у 66 (16%) пациентов длительность ТЛ была от 5 до 10 лет и 45 пациентов (11%) наблюдались и лечились в противотуберкулезных учреждениях более 10 лет.

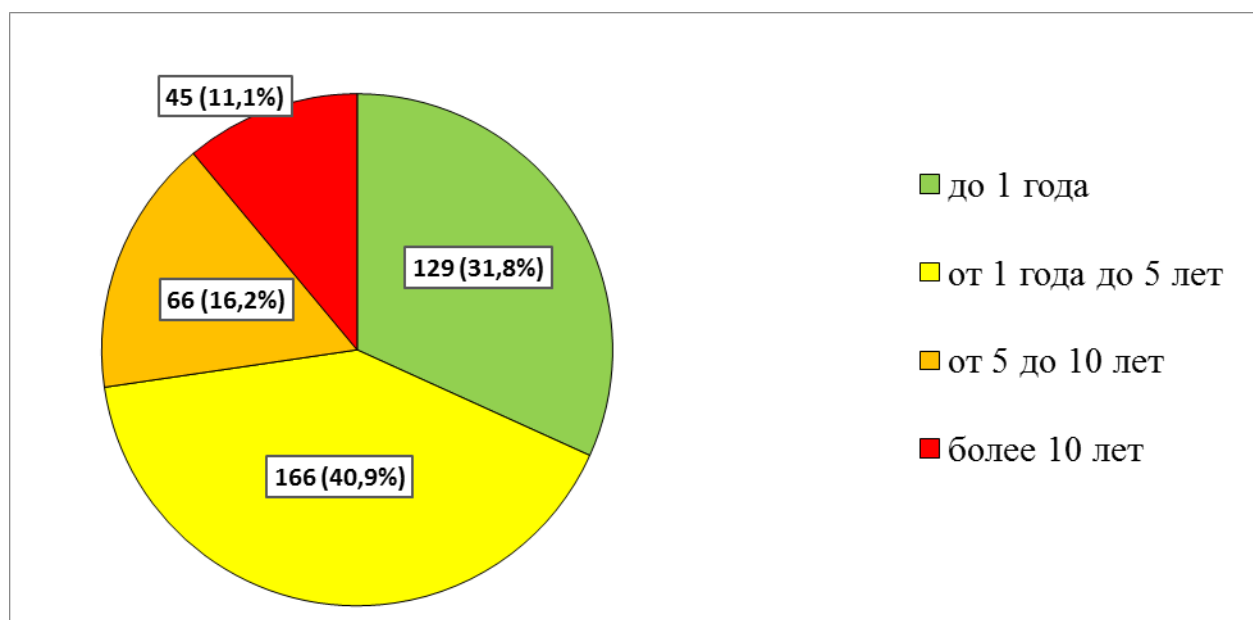


Рисунок 7 – Продолжительность туберкулеза легких у обследованных больных

Структура клинических форм туберкулеза представлена на рисунке 8. Преобладающей формой туберкулеза в изучаемой группе пациентов была фиброзно-кавернозная (53%). Следующей по частоте формой ТЛ стали туберкулемы - 18%, затем инфильтративный и кавернозный – по 11% и диссеминированный туберкулез - 7%.

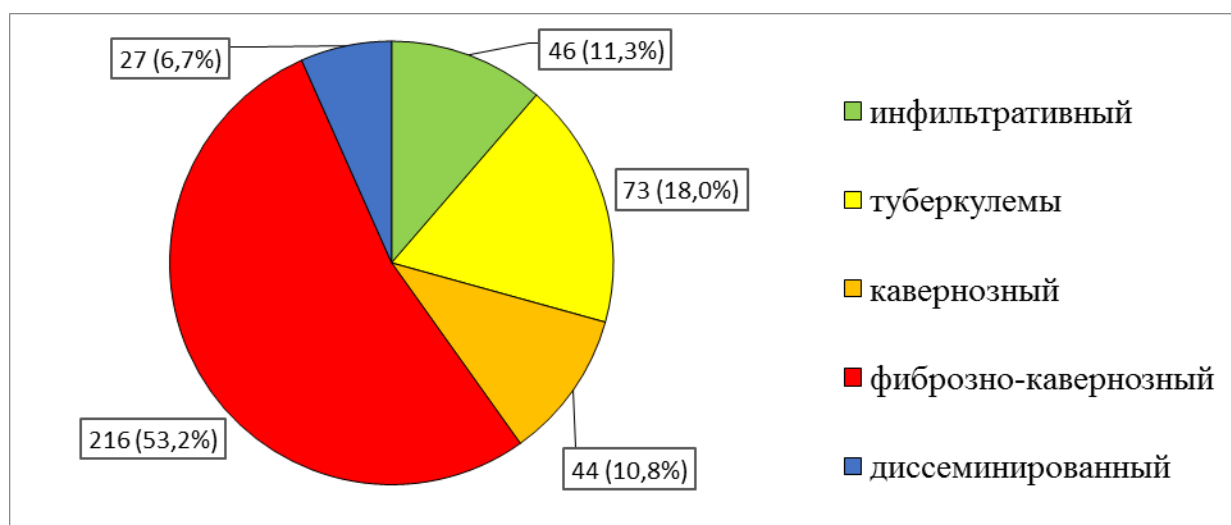


Рисунок 8 – Структура клинических форм туберкулеза легких у пациентов

Более половины пациентов (60%) являлись бактериовыделителями. Микобактерии туберкулеза (МБТ) были выявлены в мокроте или промывных водах бронхов при фибробронхоскопии бактериоскопическим, молекулярно-генетическим методами или методом посева на жидких либо плотных питательных средах (рисунок 9).

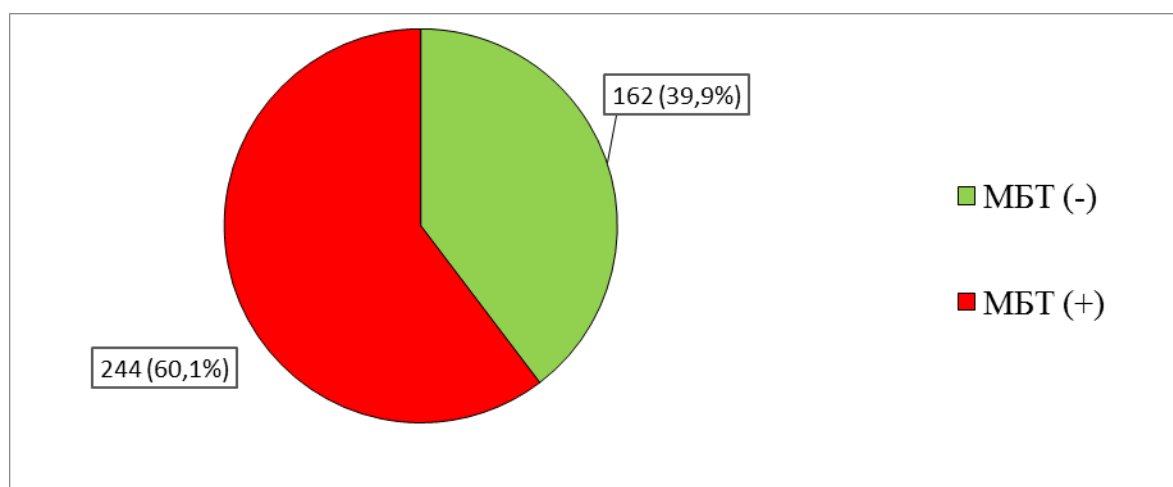


Рисунок 9 – Наличие бактериовыделения у обследованных больных

У остальных обследованных на протяжении всего периода наблюдения и лечения в СПб НИИФ микобактерии туберкулеза в мокроте и смывах из бронхов не выявлялись, но у 138 (34%) из них бактериовыделение с определением ЛЧ МБТ, в том числе МЛУ и ШЛУ было на догоспитальном этапе, а у 24 (6%) пациентов подтверждение ТЛ получено этиологическим и гистологическим методом в операционном материале.

Всем больным, у которых были выделены культуры или ДНК МБТ в мокроте, смывах из бронхов, биоптатах легкого (на догоспитальном этапе, во время пребывания в стационаре либо в операционном материале), определялась резистентность к противотуберкулезным препаратам. Результаты теста лекарственной чувствительности больных представлены на рисунке 10.

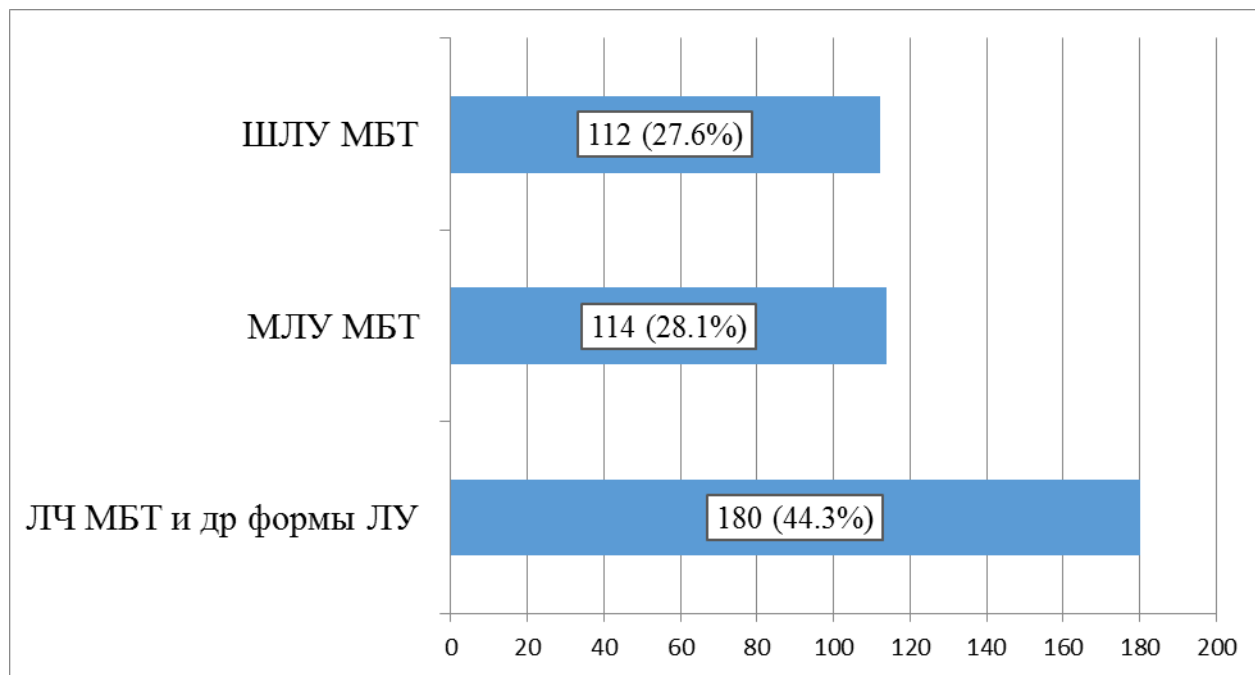


Рисунок 10 – Лекарственная устойчивость МБТ

Анализ лекарственной резистентности МБТ показал, что множественная и широкая устойчивость имелась у 226 (56%) больных, из них у 114 (28,1% больных) выявлена множественная и у 112 (27,6%) – широкая лекарственная устойчивость микобактерий.

Рентгенологическая картина изменений в легких была представлена как односторонними (296 пациентов), так и двусторонними процессами (110 пациентов). У 335 больных выявлялись полости распада. Распределение скиалогических признаков представлено в таблице 9. При инфильтративном туберкулезе (ИТЛ) преобладали ограниченные формы с поражением доли или менее 3 сегментов. Только у 6 пациентов было поражено все легкое и у 2-х - оба легких. У большинства пациентов с туберкулемами также наблюдались ограниченные формы поражения: почти у половины пациентов (49%) – менее 3 сегментов и у 27% - долевое. Поражение всего легкого или обоих легких составило 9 и 8 случаев соответственно. При диссеминированном туберкулезе легких (ДТЛ) и фиброзно-кавернозном

туберкулезе (ФКТ) преобладали обширные, часто двусторонние поражения легких. Так, при ДТЛ наиболее часто поражались оба легких, в единичных случаях одно легкое либо доля. При ФКТ только 58 наблюдений составили ограниченные формы и 158 - распространенные (по 79 - одно легкое и оба легких соответственно). При кавернозном туберкулезе (КТ) более половины поражений были ограниченными (30 больных) и 14 - распространенными. При всех формах туберкулеза наблюдалось наличие полостей распада. У всех больных с КТ и ФКТ закономерно выявлялись деструкции. При ДТЛ большая часть больных также имели полости распада. При ИТЛ и туберкулемах определялась более благоприятная картина - около половины обследованных были без деструкций.

Таблица 9 - Скиалогические признаки при различных клинических формах ТЛ (n (%))

Формы ТЛ	Распространенность				Наличие деструкции
	Менее 3 сегм	Доля	Все легкое	Оба легких	
Инфильтративный n=46	19 (41,3)	19 (41,3)	6 (13,0)	2 (4,4)	25 (54,3)
Туберкулемы n=73	36 (49,3)	20 (27,4)	9 (12,3)	8 (11,0)	30 (41,1)
Диссеминированный n=27	0 (0)	1 (3,7)	2 (7,4)	24 (88,9)	20 (74,1)
Кавернозный n=44	14 (31,8)	16 (36,4)	10 (22,7)	4 (9,1)	44 (100)
Фиброзно-кавернозный n=216	15 (6,9)	43 (19,9)	79 (36,6)	79 (36,6)	216 (100)

Косвенная оценка кровотока легких по данным сцинтиграфии проведена 274 пациентам. Суммарный кровоток в правом и левом легком в зависимости от стороны поражения представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Суммарный кровоток в легких по данным перфузионной сцинтиграфии (%; 95% ДИ)

Сторона поражения	Число больных, n (%)	Кровоток справа	Кровоток слева
Левое легкое	80 (29,2)	62,1 (58,3- 65,8)	37,9 (34,2- 41,6)
Правое легкое	119 (43,4)	44,7 (41,7-47,7)	55,2 (52,2- 58,1)
Оба легких	75 (27,4)	58,4 (51,1-65,8)	41,6 (34,2-48,9)

Степени снижения кровотока в легких при разных формах туберкулеза легких представлена в таблице 11. Наиболее выраженные изменения кровотока наблюдались у больных с ФКТ. Однако разной степени нарушения капиллярного кровотока выявлялись при всех формах туберкулеза легких, как в поврежденном, так и в контрлатеральном легком.

Таблица 11 - Степени снижения кровотока в легких при разных формах ТЛ

Формы ТЛ	Пораженное легкое, n (%)				Контрлатеральное легкое, n(%)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
ИТЛ, n=18	1 (5,6)	10 (55,6)	3 (16,6)	4 (22,2)	7 (38,8)	10 (55,6)	0 (0)	1 (5,6)
туберкулемы n=44	5 (11,4)	24 (54,5)	8 (18,2)	7 (15,9)	25 (56,8)	15 (34,1)	1 (2,3)	3 (6,8)
ДТЛ n=10	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0)	8 (80,0)	0 (0)	6 (60,0)	1 (10,0)	3 (30,0)
КТ n=30	5 (16,7)	14 (46,7)	4 (13,3)	7 (23,3)	17 (56,7)	11 (36,7)	1 (3,3)	1 (3,3)
ФКТ n=172	0 (0)	24 (14,0)	19 (11,0)	129 (75,0)	19 (11,0)	92 (53,5)	30 (17,5)	31 (18,0)

Примечание: 1 - без изменений, 2 - незначительное снижение, 3 – выраженное снижение, 4 – резко выраженное снижение.

Наличие патологии трахеобронхиального дерева (ТБД) оценивали по данным

фибробронхоскопии совместно с заведующей эндоскопическим отделением ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, кандидатом медицинских наук Табанаковой Ириной Андреевной. Фибробронхоскопия была проведена 317 больным, только у 10 (3%) пациентов не было выявлено патологии ТБД. У 307 (97%) обследованных определяли различные изменения бронхов: у 131 (41%) человек наблюдались проявления бронхита (у 91 пациента – катаральный, у 6 - атрофический, у 34- гнойный), больше, чем у половины обследованных (52%) выявлены рубцовые и у 11 (3%)- инфильтративно-язвенные изменения. Данные исследования представлены на рисунке 11.

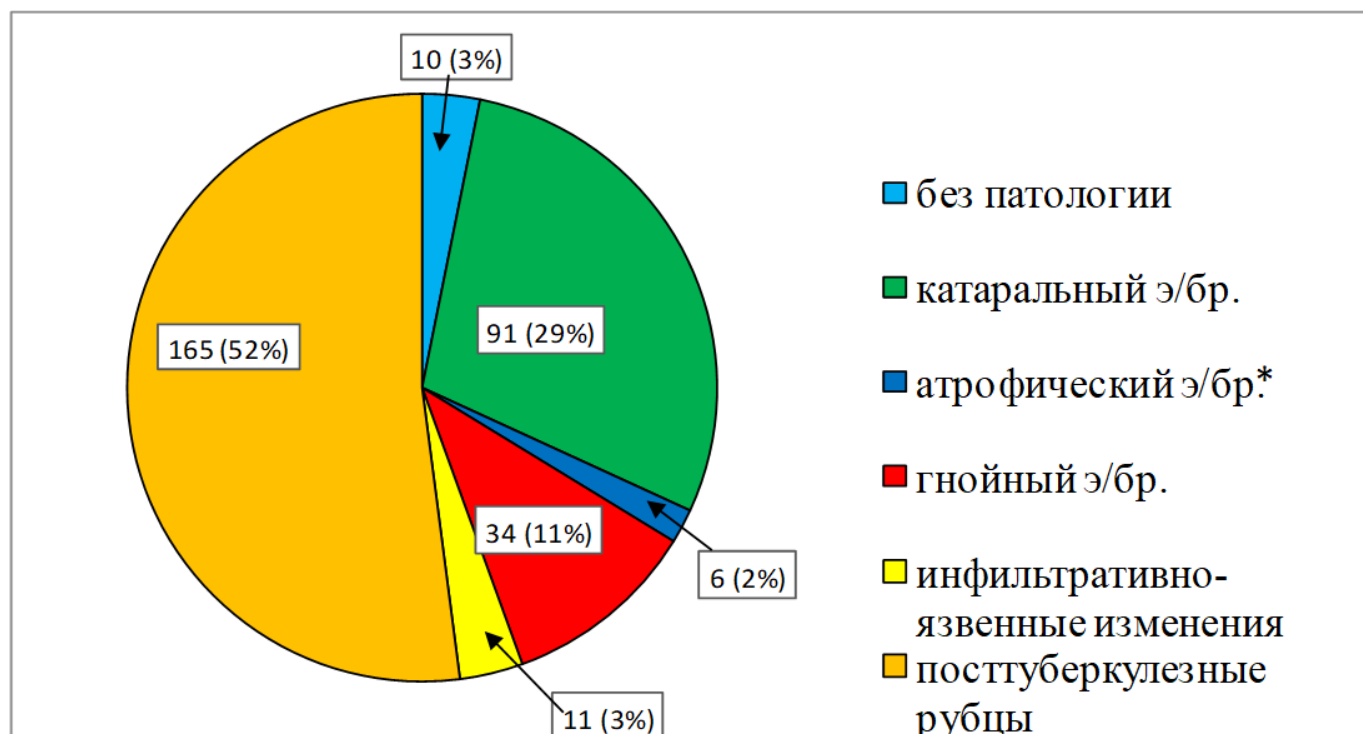


Рисунок 11 - Данные ФБС у больных туберкулезом легких

Примечание: * - э/бр. - эндобронхит

У 108 (34%) пациентов выявлено сужение бронхов: у 63 пациентов за счет формирования рубцовых изменений, у 34 обследованных из-за отека слизистой в связи с развитием эндобронхитов и у 11 лиц в связи с инфильтративно-язвенными изменениями бронхов.

Большая часть обследованных пациентов (331 человек) были курильщиками или ранее курили. Подавляющее большинство больных мужчин были курильщиками, причем почти $\frac{3}{4}$ из них имели стаж курения более 10 пачка-лет. Средний стаж курения составил 21,6 пачка-лет. Средний возраст начала курения – 16,7 лет. Среди женщин доля курящих была меньше и составляла 59%. Почти у трети стаж курения составил более 10 пачка-лет. Средний стаж курения у женщин был 13,2 пачка-лет, средний возраст начала курения составил 19,6 лет (таблица 12).

Таблица 12 - Статус курения обследованных больных (n (%))

Статус курения	
Мужчины, n=263	
Не курят, n (%)	17 (6,5)
Курят на момент обследования, n (%)	207 (78,7)
Ранее курили, n (%)	39 (14,8)
Стаж курения более 10 пачка-лет, n (%)	190 (72,3)
Количество пачка-лет (M, 95%ДИ)	21,6 (19,6-23,5)
Возраст начала курения (M, 95%ДИ)	16,7 (15,9-17,4)
Женщины, n=143	
Не курят, n (%)	58 (40,6)
Курят на момент обследования, n (%)	60 (42,0)
Ранее курили, n (%)	25 (17,4)
Стаж курения более 10 пачка-лет, n (%)	36 (25,2)
Количество пачка-лет (M, 95%ДИ)	13,2 (10,5-15,9)
Возраст начала курения (M, 95%ДИ)	19,6 (17,9-21,2)

Клиническая картина была оценена у 313 человек (77,1%), которые описали свои жалобы. На основании этих данных была определена сумма клинических симптомов, где каждая имеющаяся жалоба оценивалась, в зависимости от выраженности, от 0 до 3 баллов. Максимальное количество баллов у анкетированных

(по совокупности всех жалоб) равнялось 16, при отсутствии жалоб присуждалось 0 баллов.

У большинства пациентов (48%) были минимальные жалобы (от 1 до 5 баллов). Чаще всего отмечали кашель, одышку и слабость. Только у 18% больных жалоб не было, четверть наблюдаемых предъявляли жалобы, в совокупности, оцениваемые в 6-10 баллов. У всех таких больных было сочетание респираторных (кашель, одышка) и интоксикационных жалоб (потливость и некоторое снижение массы тела). У 9,0% пациентов определялось максимальное количество баллов – от 11 до 16, что проявлялось в респираторных и интоксикационных симптомах, в том числе повышении температуры тела, значительном снижении массы тела. У большинства из данной группы больных (26 человек) диагностировали распространенные, деструктивные формы ТЛ.

Полученные результаты показаны на рисунке 12.

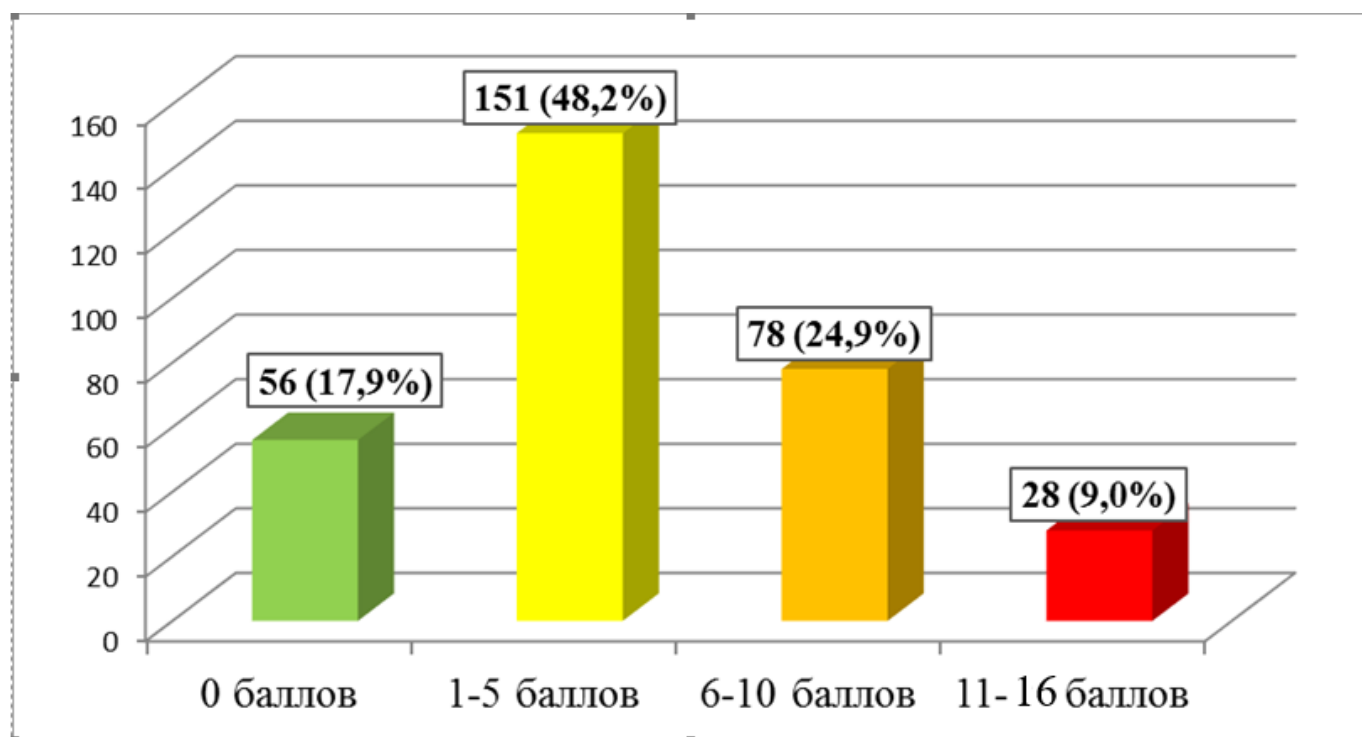


Рисунок 12 – Сумма клинических симптомов по шкале И.А. Волчегорского

Одышку оценивали по шкале mMRC, так как данная анкета более четко дифференцирует степень диспноэ, доступна и понятна для пациентов. При анализе одышки по шкале mMRC (проанкетирован 271 человек (66,7%) от общего числа обследованных) получены следующие данные: отсутствие одышки или диспноэ только при сильной физической нагрузке отмечали около 40% опрошенных, у 42,8% наблюдалась легкая степень затруднения дыхания, реже встречалась среднетяжелая (13,6%) и тяжелая (3,7%) степени (рисунок 13). Крайне тяжелой степени диспноэ отмечено не было.

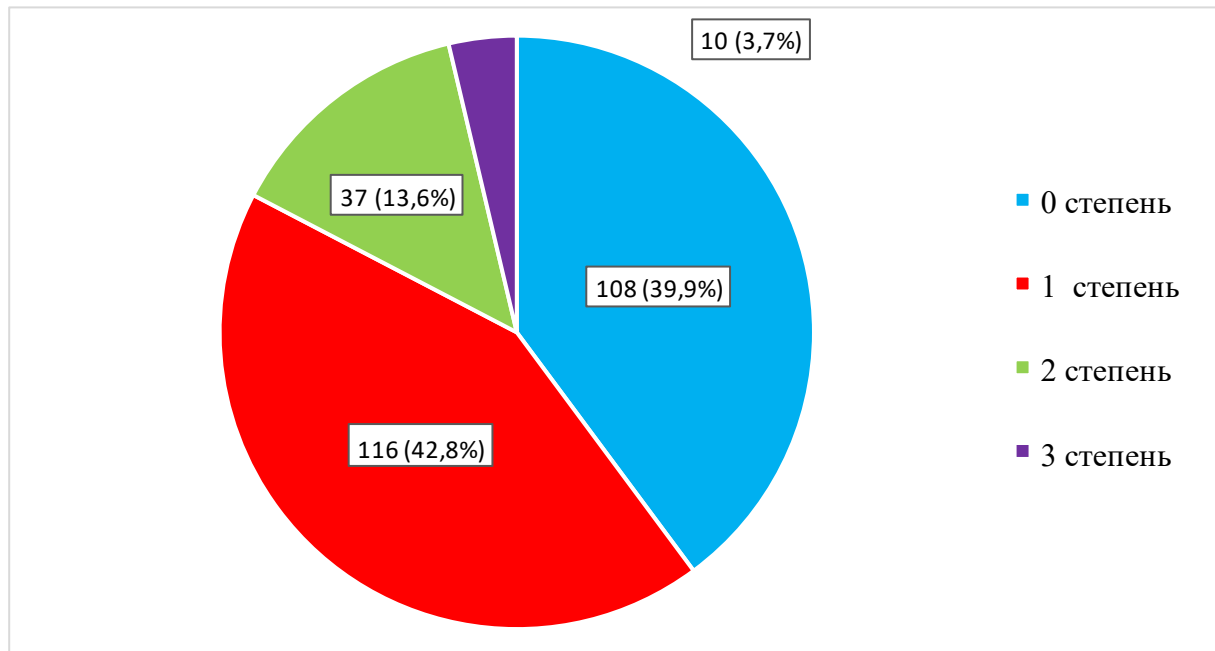


Рисунок 13 – Выраженность одышки по шкале mMRS

У 181 (44,6%) больных сопутствующая патология не была выявлена. Коморбидный фон был отягощен у 225 (55,4%) человек, у 110 (48,9%) из них диагностировано одно, а у 115 (51,1%) – несколько сопутствующих заболеваний одновременно. Спектр сопутствующих заболеваний представлен на рисунке 14.

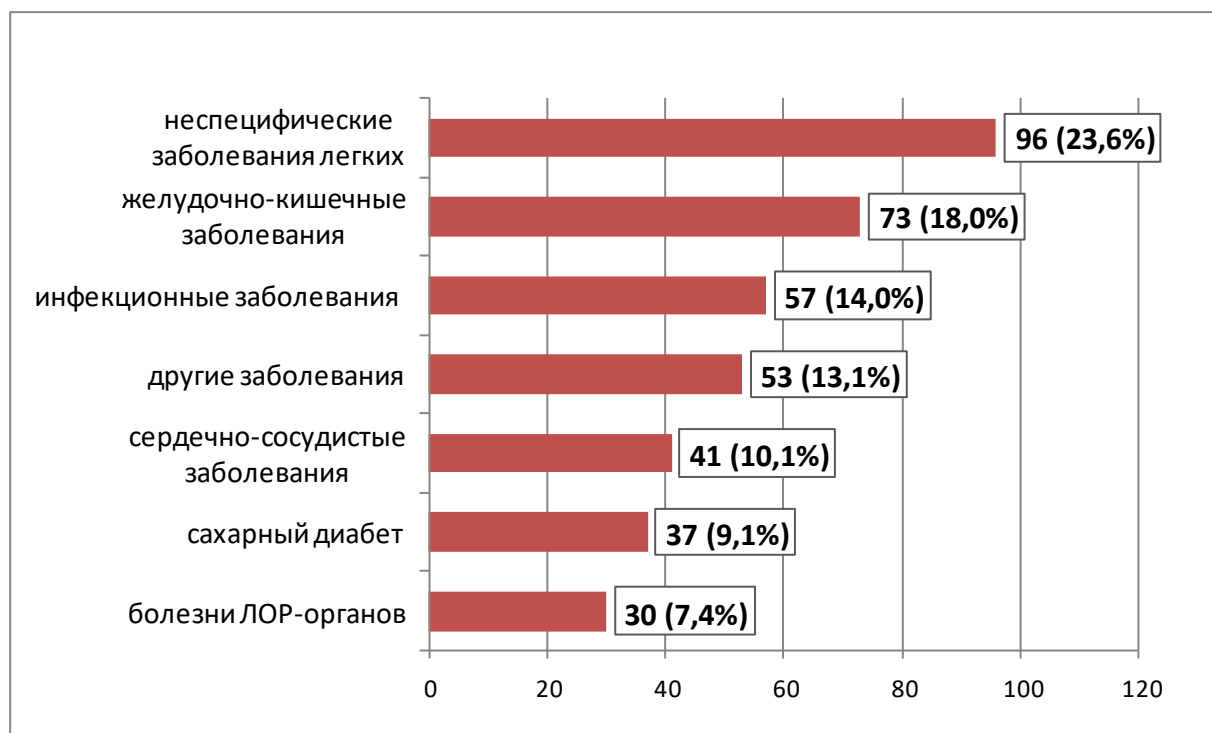


Рисунок 14 - Коморбидный фон больных ТЛ

Наиболее частой сопутствующей патологией оказались неспецифические заболевания легких, среди которых преобладала хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (68 пациентов). Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании данных анамнеза, результатов спирометрии и проб с бронхолитиком согласно критериям, клиническим рекомендациям Российского респираторного общества по ХОБЛ [48], основанным на международном руководстве GOLD 2016 г. и подтвержденных GOLD 2019 г. [95]. Патология желудочно-кишечного тракта (гастриты, эрозии, язвы желудка или 12-перстной кишки) выявлена у 73 больных, инфекционные заболевания (инфекционные гепатиты, ВИЧ-инфекция, сифилис) – у 57, сердечно-сосудистые заболевания – у 41 пациента. Сахарный диабет диагностирован у 37 обследованных, патология ЛОР-органов – у 30 и у 53-х пациентов - другие заболевания (болезни почек, миопия, астигматизм, патология опорно-двигательной системы, рак).

Для решения третьей задачи исследования наблюдались только пациенты, подвергшиеся оперативному вмешательству. Данной категории больных были выполнены различного объема резекции легких: сегментэктомии (СЭ), лобэктомии (ЛЭ) и пневмонэктомии (ПЭ). Функциональное исследование легких проводилось не только до, но и после операции. В послеоперационном периоде из-за выраженного болевого синдрома и наличия дренажей выполнялась только ИОС, так как другие функциональные методы были противопоказаны (АТО/ЕРО, 2019). Импульсная осциллометрия и проба с бронхолитиком выполнены в раннем послеоперационном периоде на 7-е – 10-е сутки после операции.

Всего обследовано 78 человек. Преобладали мужчины - 48 (62%) человек, женщин -30 (38%), средний возраст обследованных – 39,2 года. Всем больным этой группы проведено оперативное лечение: СЭ - 23 больным, ЛЭ – 31, ПЭ – 24. Распределение больных с различными объемами резекций по формам ТЛ представлено на рисунке 15.

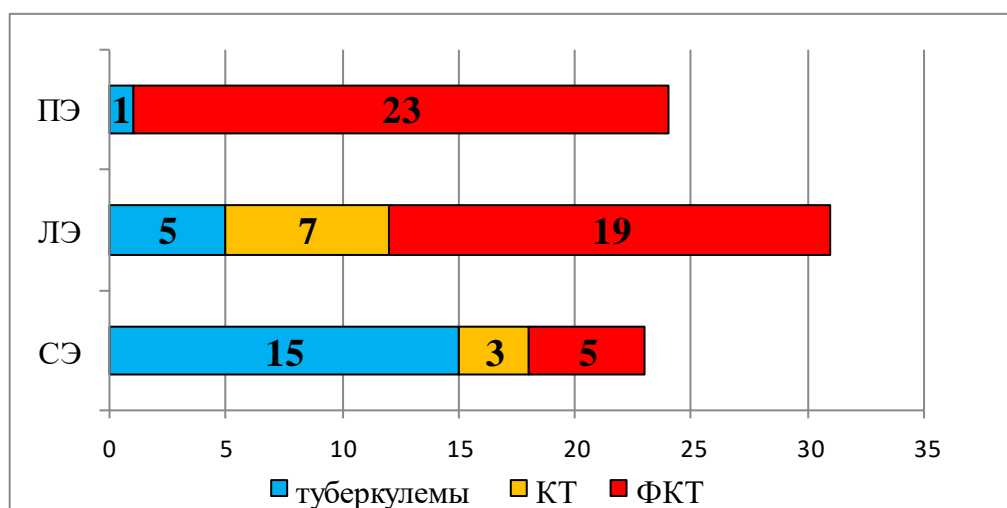


Рисунок 15– Распределение пациентов с хирургическим этапом лечения по формам туберкулеза, п

Большинству больных были выполнены сегмент- и лобэктомии. Среди больных с лобэктомиями 21 пациенту сделаны видеоторакоскопические операции и 10 – робот-ассистированные. Пневмонэктомии проведены 23 пациентам с ФКТ и одному пациенту с множественными туберкулемами с деструкцией.

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ОСЦИЛЛЯТОРНОЙ МЕХАНИКИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

3.1 Варианты вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких, определенных классическими методами исследования механики дыхания

Для решения первой задачи всем больным выполнено комплексное исследование функции внешнего дыхания, по результатам которого пациенты были разделены на группы с различными вариантами вентиляционной способности легких в соответствии с российскими и международными рекомендациями: норма, обструктивный, рестриктивный и смешанный варианты нарушений [149]. У 69 пациентов (17%) жизненная емкость легких и параметры проходимости дыхательных путей по данным спирометрии были в пределах нормальных значений, но при бодиплетизмографии было выявлено изолированное повышение остаточного объема легких. У пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких повышение ООЛ связывают с нарушением проходимости мелких дыхательных путей [47, 166]. В связи с этим было решено выделить данную категорию больных в отдельную группу. Таким образом, были выделены следующие группы: 1-я - без вентиляционных нарушений (n=88), 2-я – с изолированным повышением ООЛ (n=69), 3-я – обструктивный (n=211), 4-я – рестриктивный (n=9) и 5-я - смешанный варианты (n=27). У двоих пациентов была выявлена обструктивная перестройка структуры ОЕЛ (снижение ЖЕЛ в сочетании с повышением ООЛ), но признаков обструкции по данным спирометрии и бодиплетизмографии не было (ОФВ1/ЖЕЛ более 80%, бронхиальное сопротивление менее 0,3 кПал/с). Распределение по группам показано на рисунке 15. У пятой части больных (22%) параметры спирометрии и бодиплетизмографии находились в пределах нормы. Среди вариантов

вентиляционных нарушений преобладал обструктивный (52%), реже выявляли изолированное повышение остаточного объема (17%), рестриктивный и смешанный (2% и 7% соответственно). Полученные результаты представлены на рисунке 16.

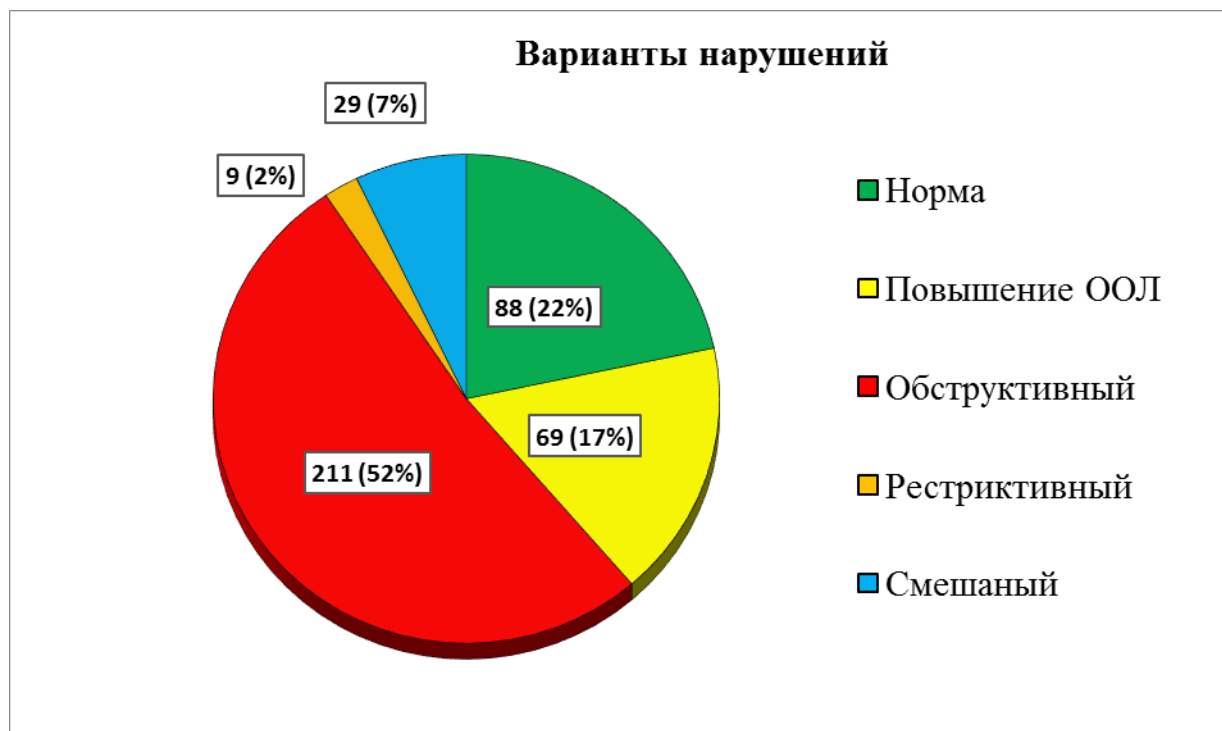


Рисунок 16 – Варианты вентиляционных нарушений у больных ТЛ

Показатели механики дыхания и данные исследования диффузионной способности легких в группах представлены в таблице 13. При анализе параметров, полученных при КИФВД, в 1-й группе обследованных средние значения легочных объемов (ОЕЛ и его компоненты ЖЕЛ и ООЛ, ФЖЕЛ), параметров проходимости дыхательных путей ($ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$) и аэродинамического сопротивления дыхательных путей на вдохе и выдохе (R_{in} , R_{ex}) сохранялись в пределах нормы, но легочный газообмен был умеренно снижен. При индивидуальном анализе статические и динамические легочные объемы находились в пределах нормы, проходимость ДП не была снижена. Диффузионная способность легких (с коррекцией по гемоглобину) была в пределах нормы только у 36 пациентов

(41%), снижение умеренной степени наблюдалось у 48 больных (55%), значительной степени – у 4-х (4%).

Таблица 13 – Параметры механики дыхания и легочного газообмена в группах обследованных пациентов (M±SD [95% ДИ])

Параметры	Варианты изменений вентиляции/ номер группы				
	Норма	Повышение ООЛ	Обструктивный вариант	Рестриктивный вариант	Смешанный вариант
	1 n=88	2 n=69	3 n=211	4 n=9	5 n=29
ФЖЕЛ, % д.в.	107,2±10,4 [105,0-109,4]	109,9±14,2 [106,5-113,3]	89,8±20,3 [87,0-92,5]	68,7±12,5* [59,1-78,3]	61,7±11,3 [57,2-66,2]
ОФВ ₁ , % д.в.	103,2±9,6 [101,2-105,3]	108,2±10,1 [105,8-110,6]	70,6±21,4 [68,7-73,5]	67,9±14,0 [57,2-78,7]	51,7±11,9 [47,0-56,4]
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	79,4±5,6 [78,2-80,6]	82,7±7,9 [80,8-84,6]	59,4±12,6 [57,7-61,3]	81,9±5,1 [78,0-85,8]	65,6±10,2 [61,6-69,7]
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	81,3±4,7 [80,3-82,3]	83,9±7,8 [80,8-84,6]	64,5±11,6 [62,9-66,1]	83,3±4,2 [80,1-86,5]	70,5±8,3 [67,2-73,8]
СОС ₂₅₋₇₅ , % д.в.	81,6±18,1 [77,8-85,5]	89,4±19,8 [84,7-94,2]	31,7±16,3 [29,5-33,9]	58,3±20,7 [42,3-74,2]	27,8±20,6 [19,6-35,9]
ОЕЛ, % д.в.	109,0±9,0 [107,1-110,9]	120,1±10,6 [117,5-122,6]	113,0±14,7 [111,0-115,0]	71,1±8,9 [63,7-78,5]	81,1±5,5 [78,9-83,3]
ЖЕЛ, % д.в.	106,6±10,4 [104,4-108,8]	108,0±13,7 [104,7-111,3]	94,4±19,3 [91,8-97,0]	67,3±11,8 [58,2-76,4]	64,1±9,3 [60,4-67,8]
ООЛ, % д.в.	119,1±13,9 [116,2-122,1]	157,9±16,6 [153,9-161,9]	162,6±40,4 [157,1-168,1]	93,8±16,5 [81,1-106,5]	129,4±22,5 [120,5-138,3]
R _{in} , кПа/л/с	0,19±0,06 [0,18-0,20]	0,18±0,07 [0,16-0,19]	0,33±0,21[0,30- 0,35]	0,32±0,11[0,23- 0,40]	0,50±0,22 [0,42-0,59]
R _{ex} , кПа/л/с	0,31±0,08 [0,29-0,33]	0,28±0,08 [0,26-0,30]	0,53±0,37[0,48- 0,58]	0,41±0,15 [0,29-0,52]	0,70±0,32[0,5 8-0,83]
ДСЛ, % д.в.	78,7±11,8[76, 2- 81,2]	77,8±12,3 [74,9-80,8]	62,5±15,7 [60,3-64,6]	49,1±10,5 [41,1-57,2]	49,3±7,9 [46,2-52,4]
ДСЛ/АО	81,0±11,2 [78,6-83,4]	75,3±11,2 [72,6-78,0]	72,6±15,7 [70,5-74,8]	78±13,8 [67,4-88,7]	78,9±12,5 [73,9-83,8]
ДСЛ _{нб} % д.в.	78,6±10,8 [76,3- 80,1]	78,8±12,2 [75,9-81,7]	63,8±15,1 [61,7-65,8]	51,6±6,3 [46,7-56,4]	51,6±9,1 [48,0-55,1]
ДСЛ _{нб} /АО	81,4±10, 9[79,4-83,7]	76,9±12,0 [74,0-79,8]	74,3±15,6 [72,2-76,4]	82,4±8,5 [75,9-88,9]	82,7±15,7 [76,5-88,9]

*-Красным шрифтом выделены значения, отличающиеся от нормы.

Во второй группе средние параметры механики дыхания находились в пределах нормы, кроме остаточного объема легких. При индивидуальном анализе

умеренное увеличение ООЛ наблюдалось у большинства пациентов - 65 (94%), значительное – у 4 (6%). Диффузионная способность легких (с коррекцией по гемоглобину) находилась в пределах нормальных значений у 30 пациентов (44%), умеренное снижение легочного газообмена у половины больных - 36 (52%), значительное – у трех (4%).

При обструктивном варианте нарушений наблюдалось снижение проходимости дыхательных путей с повышением остаточного объема легких и снижением легочного газообмена. Индивидуальный анализ показал, что общая емкость легких сохранялась в пределах нормы у большинства пациентов – у 169 (80%), хотя у трети из этой группы - 52 (30,7%) структура ОЕЛ была изменена: ЖЕЛ снижена (от легкой до тяжелой степени), а ООЛ повышен (от легкой до тяжелой степени). У 7(4%) пациентов наблюдалось снижение ЖЕЛ без признаков гиперинфляции. Общая емкость легких у 42 (20%) больных была выше нормы: у 29 (14%) - за счет большого объема ЖЕЛ, у остальных – за счет гиперинфляции. Легкие обструктивные нарушения выявлялись у 76 пациентов (36%), умеренная степень обструкции наблюдалась у 26 больных (12,5%), значительная - у 28 (13,5%) человек, тяжелая – у 22 (11%) и крайне тяжелая – у 14 больных (6%). Легочный газообмен был снижен у большинства обследованных – 179 пациентов (86%). Степень снижения диффузионной способности легких почти у половины - 98 пациентов (47%) была умеренная, у трети - 71(34%) –значительная и у 10 (5%) – тяжелая.

У всех пациентов с рестрикцией было отмечено снижение общей емкости легких и ЖЕЛ, а у 3-х больных (33%) также наблюдалось уменьшение ООЛ. Соответственно снижению ФЖЕЛ ухудшались и объемные скоростные показатели. Индексы Тиффно и Генслера при этом сохранялись в пределах нормы. Повышение аэродинамического сопротивления на выдохе и общего дыхательного сопротивления у 6-ти больных могло свидетельствовать о неравномерности вентиляции. Легочный газообмен был снижен у всех пациентов: у большинства (78%) – в значительной степени, в единичных случаях (по одному больному) - умеренной и тяжелой.

При смешанном варианте вентиляционных нарушений у всех пациентов снижение ОЕЛ сочеталось с признаками обструкции дыхательных путей и снижением легочного газообмена. Снижение ОЕЛ в трети случаев (n=10, 34%) сопровождалось обструктивной перестройкой ее структуры с умеренным повышением ООЛ и значительным и резким снижением ЖЕЛ. Снижение проходимости ДП, выявляемое у всех больных, в 83% случаев сопровождалось повышением аэродинамического сопротивления на выдохе, а в 48% случаев – и на вдохе. Легочный газообмен у большей части больных данной группы (n=20, 69%) был снижен значительно, у 6 пациентов (21%) определялась умеренная и у 3-х (10%) тяжелая степень снижения ДСЛ.

Различия показателей между группами определялись с помощью критерия Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением групп с учетом «эффекта множественных сравнений». Достоверными считались результаты $p < 0,010$. Достоверная разница между показателями наблюдалась во всех группах. Наиболее близки между собой оказались 1 и 2 группы, которые отличались только по общей емкости легких и остаточному объему легких. В группах 3-5 практически все параметры механики дыхания и газообмена имели отличия от нормы.

Полученные результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Статистическая значимость различий параметров между группами обследованных ($p \leq 0,01$)

Параметры	Различие между группами				
	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3
ФЖЕЛ, % д.в.	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
ОФВ ₁ , % д.в.	$\leq 0,05$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	$\leq 0,05$	$\leq 0,001$	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	н/дост	$\leq 0,001$	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
СОС ₂₅₋₇₅ , % д.в.	$\leq 0,05$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
ОЕЛ, % д.в.	$\leq 0,001$	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,01$
ЖЕЛ, % д.в.	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
ООЛ, % д.в.	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,01$	$\leq 0,05$	н/дост
R _{in} , кПа/л/с	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
R _{ex} , кПа/л/с	$\leq 0,05$	$\leq 0,001$	$\leq 0,01$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
ДСЛ, % д.в.	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
ДСЛ/АО	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	н/дост	н/дост	н/дост
ДСЛ _{нб} , % д.в.	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
ДСЛ _{нб} /АО	$\leq 0,01$	$\leq 0,001$	н/дост	н/дост	н/дост
	2-4	2-5	3-4	3-5	4-5
ФЖЕЛ, % д.в.	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	н/дост
ОФВ ₁ , % д.в.	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,01$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,01$	$\leq 0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,01$	$\leq 0,001$
СОС ₂₅₋₇₅ , % д.в.	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,01$	н/дост	$\leq 0,01$
ОЕЛ, % д.в.	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	н/дост
ЖЕЛ, % д.в.	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	н/дост
ООЛ, % д.в.	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
R _{in} , кПа/л/с	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,05$
R _{ex} , кПа/л/с	$\leq 0,01$	$\leq 0,001$	н/дост	$\leq 0,01$	$\leq 0,05$
ДСЛ, % д.в.	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,01$	$\leq 0,001$	н/дост
ДСЛ/АО	$\leq 0,001$	н/дост	н/дост	н/дост	н/дост
ДСЛ _{нб} , % д.в.	н/дост	$\leq 0,001$	$\leq 0,01$	$\leq 0,001$	н/дост
ДСЛ _{нб} /АО	$\leq 0,001$	н/дост	н/дост	$\leq 0,01$	н/дост

3.2. Сравнительная характеристика параметров осцилляторной механики при различных вариантах вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких

Выделение различных вариантов вентиляционных нарушений с помощью классических методов исследования механики дыхания позволило изучить возможности ИОС в их диагностике у больных туберкулезом легких.

Результаты исследования резистанса на разных частотах осцилляций – от 5 до 35 Гц в группах больных представлены на рисунке 17.

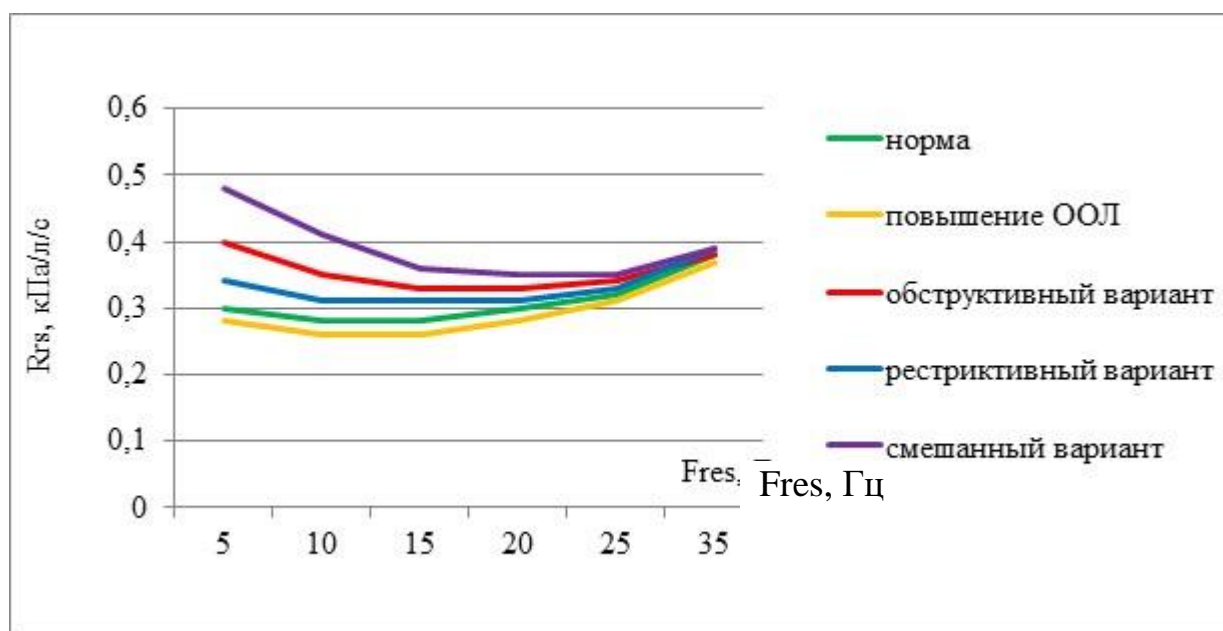


Рисунок 17 - Резистанс на частотах осцилляций от 5 до 35 Гц при различных вариантах вентиляционных нарушений:

Параметр	p<0,05
Rrs5	1-3, 1-5, 2-3, 2-5, 3-5, 4-5
Rrs10	1-3, 1-5, 2-3, 2-5
Rrs15	1-3, 1-5, 2-3, 2-5
Rrs20	1-3, 1-5, 2-3, 2-5
Rrs25	1-3
Rrs35	-

Было отмечено, что наибольшая разница показателей резистанса между группами с различными вариантами нарушений вентиляции наблюдалась на частоте 5 Гц, достоверность различий при осцилляциях от 10 до 20 Гц была одинаковой, на частоте 25 Гц различия наблюдались только между 1-й и 3-й группами. На частоте осцилляций 35 Гц достоверной разницы между группами не наблюдалось. Исходя из вышеизложенного и учитывая, что резистанс на частоте 5 Гц отражает сопротивление дыхательных путей вплоть до дистальных отделов, а на частоте 20 Гц – только центральных отделов, было решено более подробно изучить резистанс на частоте 5 и 20 Гц, а также частотную зависимость резистанса (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика респираторного резистанса при различных вариантах вентиляционных нарушений (M±SD [95%ДИ])

Параметры	Варианты вентиляционных нарушений				
	1	2	3	4	5
Rrs5, %д.в.	100,2±17,8 [95,4-103,0]	93,6±27,4 [88,9-102,0]	130,6±47,3 [124,0-137,0]	118,7±31,6 [99,7-140,0]	152,3±37,4* [137,0-164,0]
Rrs20, % д.в.	116,1±20,1 [111,0-119,0]	113,58±28,2 [109,0-123,0]	127,5±31,1 [123,0-131,0]	128,3±35,9 [111,0- 156,0]	133,0±29,9 [122,0- 143,0]
Rrs5-20, кПа/л/с	0,02±0,04 [0,01-0,03]	0,01±0,03 [0,003-0,02]	0,07±0,11 [0,06-0,09]	0,03±0,03 [0,005-0,04]	0,14±0,11 [0,1-0,18]
p<0,05					
Rrs5	1-3, 1-5, 2-3, 2-5, 3-5				
Rrs20	1-3, 1-5, 2-3, 2-5				
Rrs5-20	1-3, 1-5, 2-3, 2-5, 3-5, 4-5				

Примечание: * - красным шрифтом выделены значения, превышающие границы референсных значений.

В группе без вентиляционных нарушений по результатам КИФВД средние значения резистанса на частоте 5 и 20 Гц находились в пределах нормы, частотной

зависимости не выявлено. Однако при индивидуальном анализе оказалось, что у 10 пациентов (11%) наблюдалось умеренное повышение параметров резистанса, характерное для обструкции дистальных дыхательных путей (n=1), генерализованной (n=3), центральной (n=6). У 7-ми обследованных этой группы с осцилляторными признаками обструкции были выявлены изменения трахеобронхиального дерева по данным ФБС: эндобронхиты и рубцовые изменения с сужением бронхов (у одного из них - стеноз бронхов).

В группе с изолированным повышением остаточного объема резистивный компонент дыхательного сопротивления находился в пределах нормы, статистически значимых отличий от группы без вентиляционных нарушений не выявлено. При индивидуальном анализе осцилляторные признаки обструкции выявлены у 14 обследованных (20%), из них у 2-х – генерализованная (1 – значительная, 1 – умеренная), у 11 – умеренная центральная, у 1 – умеренная периферическая. Таким образом, признаки обструкции дистальных дыхательных путей определили только у 1 пациента, но у 13 пациентов установлены другие типы обструкции, не выявленные по результатам КИФВД согласно рекомендациям АГО/ЕРО. У 10 из 14 лиц с вентиляционными нарушениями по данным ИОС патология трахеобронхиального дерева подтверждена с помощью ФБС, причем у двух – со стенозами бронхов.

У больных с обструктивным вариантом вентиляционных нарушений средние величины резистанса на частотах 5 и 20 Гц, а также частотная зависимость резистанса были достоверно выше, чем у обследованных 1-й и 2-й групп. Параметры резистанса были изменены в 89 (42%) случаях. Генерализованная обструкция определялась у 60 больных (46- умеренная, 14 - значительная), периферическая – у 14 человек (9 – умеренная, 1 – значительная, 4- резкая) и умеренная центральная – у 15 пациентов.

В группе с рестриктивным вариантом нарушений вентиляции средние величины резистанса на частоте 5 и 20 Гц были в пределах нормы, но выше, чем в 1-й и 2-й группах, хотя это отличие не было достоверным. Частотной зависимости

резистанса в этой группе не отмечено. Несмотря на то, что по результатам КИФВД обструктивных нарушений не было выявлено, по данным ИОС были определены признаки обструкции и в этой группе обследованных: у 3-х – умеренная генерализованная обструкция, у одного – умеренная центральная. У всех этих пациентов наблюдалась патология ТБД по данным ФБС, у 2-х из них – стенозы бронхов.

Средние значения параметров резистанса превышали верхнюю границу референсных значений только при смешанном варианте вентиляционных нарушений. В этой группе были самые тяжелые вентиляционные нарушения и по результатам КИФВД. Резистанс на частоте 5 Гц и его частотная зависимость были достоверно выше в группе со смешанным вариантом по сравнению со всеми остальными группами обследованных. Резистанс на частоте осцилляций 20 Гц также был достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах. В группе со смешанным вариантом нарушений обструктивные изменения параметров ИОС наблюдались у 16 обследованных (55%): у 14 – генерализованная (11- умеренная, 3 - значительная) и у 2-х – умеренная периферическая. Изменения параметров ИОС были связаны с патологией ТБД в 14 случаях.

Наибольшие отклонения параметров X_{rs} на частотах осцилляций от 5 до 35 Гц от группы с нормальными значениями механики дыхания по данным КИФВД наблюдались при обструктивном и смешанном вариантах нарушений. В этих группах показатели реактанса смещались в область отрицательных значений, указывая на изменение эластических свойств периферических отделов легких. Результаты исследования реактанса пациентов 2-й группы достоверно не отличались от показателей обследованных из 1-й группы. Параметры реактанса больных 4-й группы достоверно отличались от 1-й и 2-й групп на частотах осцилляций 5-15 Гц.

Результаты изменений реактанса (X_{rs}) на различных частотах осцилляций показаны на рисунке 18.

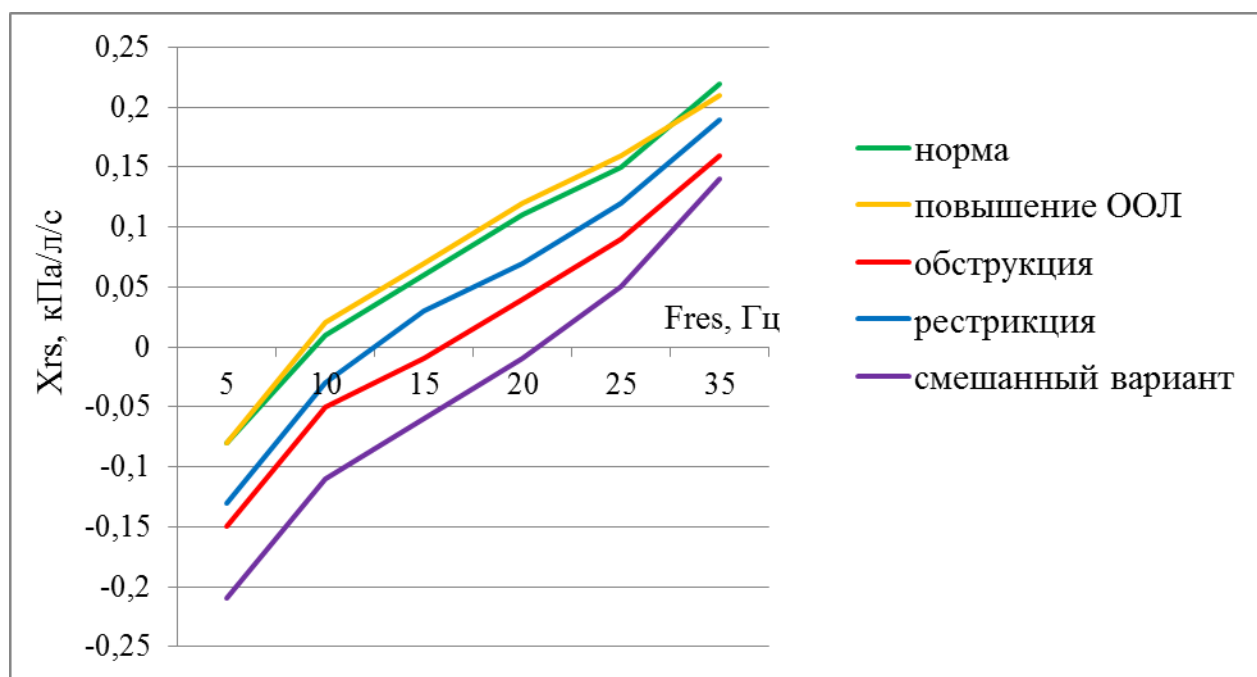


Рисунок 18 - Изменения реактанса в зависимости от частоты осцилляций при различных вариантах вентиляционных нарушений:

Параметр	p<0,05
Xrs5	1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-5
Xrs10	1-3, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-5
Xrs15	1-3, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-5
Xrs20	1-3, 1-5, 2-3, 2-5, 3-5
Xrs25	1-3, 1-5, 2-3, 2-5, 3-5
Xrs35	1-3, 1-5, 2-3, 2-5

Величина X_{rs} определяется соотношением эластического и инерционного сопротивлений аппарата вентиляции, этот параметр является неспецифичным, так как имеет однонаправленное изменение и при эмфиземе, и при легочном фиброзе. В нашем исследовании выявлено патологическое снижение среднего значения реактанса на частоте 5 Гц при обструктивном и смешанном вариантах, и тенденция к снижению при рестриктивном типе вентиляционных нарушений. Средние значения реактанса при частоте осцилляций 5 Гц (X_{rs5}) и его абсолютная разница между должным и измеренными значениями (ΔX_{rs5}) – ($X_{rs5\text{долж.}}$ – X_{rs5}) представлены в таблице 16.

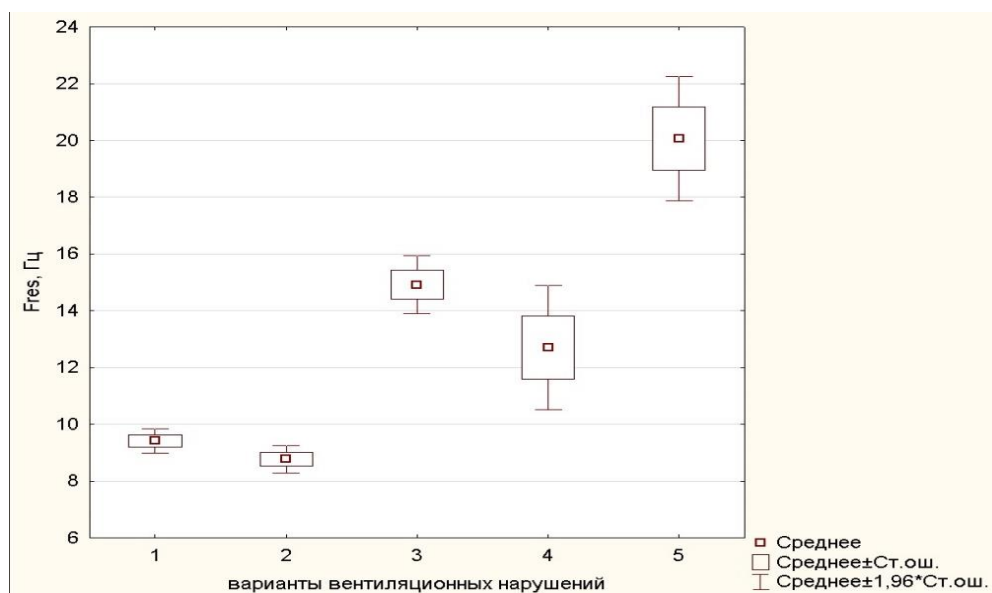
Таблица 16 – Сравнительная характеристика реактивного сопротивления на частоте 5 Гц при различных вариантах вентиляционных нарушений (M ±SD, [95%ДИ])

Параметры	Варианты вентиляционных нарушений				
	1	2	3	4	5
Xrs5, кПа/л/с	-0,08±0,03 [-0,09- -0,07]	-0,08±0,03 [-0,08- -0,07]	-0,15±0,13* [-0,16- -0,13]	-0,13±0,04 [-0,17- -0,09]	-0,22±0,10 [-0,25- -0,18]
ΔXrs5, кПа/л/с	0,08±0,03 [0,06-0,08]	0,08±0,03 [0,05-0,08]	0,14±0,14 [0,10-0,15]	0,13±0,04 [0,04-0,16]	0,21±0,10 [0,13-0,23]
p<0,05: Xrs5 -1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-5 ΔXrs5 - 1-3,1-4,1-5,2-3,2-4,2-5,3-5					

Примечание: * -красным шрифтом выделены значения, отличающиеся от нормы

Средние значения реактанса на частоте 5 Гц были в пределах нормы в 1-й и 2-й группах, в 3-й и 4-й реактанс на 5 Гц был достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й, однако дельта X5 оставалась в пределах нормы, а в 5-й группе выявлялось значительное снижение параметров реактанса. Реактанс на 5 Гц в группе со смешанным вариантом нарушений достоверно отличался от результатов 1-й, 2-й и 3-й групп, однако с 4-й группой (рестриктивный вариант) достоверных отличий не выявлено, что свидетельствует о том, что изменение этого параметра у пациентов с ТЛ связано с изменением эластических свойств аппарата вентиляции.

Смещение резонансной частоты в область высоких частот может встречаться как при обструкции, так и при повышении эластического сопротивления. Только при смешанном варианте нарушений резонансная частота существенно превышала норму, в других группах ее значения были в пределах допустимых значений (рисунок 19). Таким образом, при смешанном варианте вентиляционных нарушений у больных ТЛ на смещение резонансной частоты влияло и наличие обструкции, и повышение эластического сопротивления легочной ткани.



p<0,05	p>0,05
1-3, 1-4, 1-5	1-2
2-3, 2-4, 2-5	
3-5	3-4
4-5	

Рисунок 19 - Резонансная частота у больных туберкулезом с разными вариантами вентиляционных нарушений

Дополнительно оценили площадь под кривой реактанса (АХ). Это относительно новый параметр, должные величины которого еще не рассчитаны. Его изменения суммируют сдвиги X_{rs} в частотном диапазоне от 5 Гц до резонансной частоты F_{res} . Результаты анализа показали, что значения АХ в группе с повышенным ООЛ не отличались от группы без вентиляционных нарушений и были менее 0,2 кПа/л. При наличии вентиляционных нарушений (3, 4, 5-я группы) показатели АХ достоверно отличались как от 1-й и 2-й групп, так и между собой. Наибольшие значения АХ наблюдались в группах с обструктивным и смешанным вариантами нарушений. (рисунок 20).

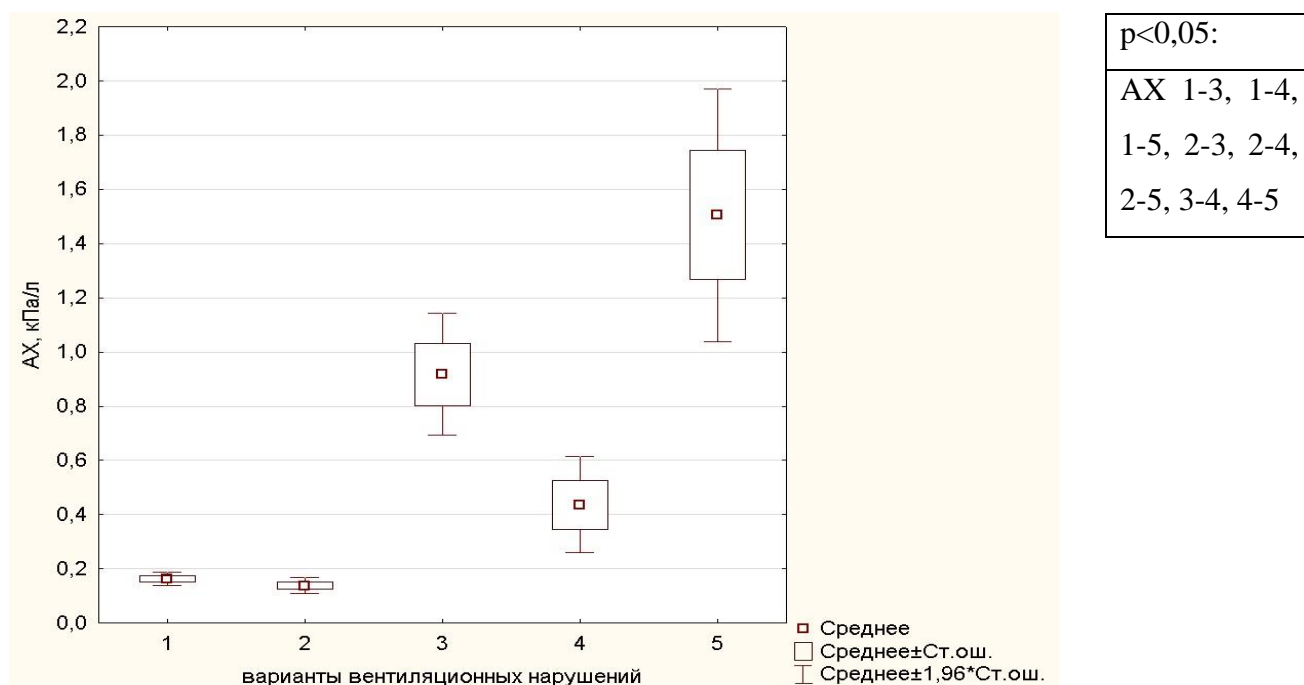
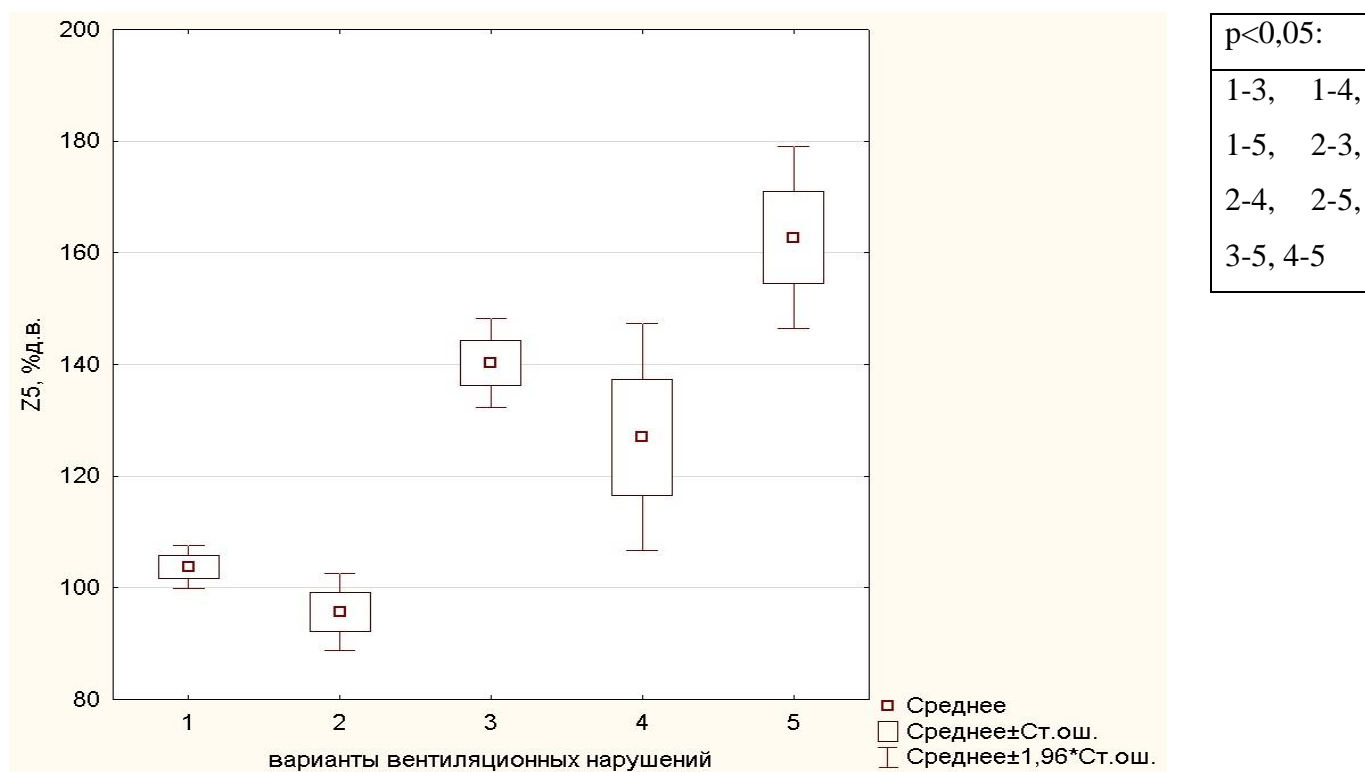


Рисунок 20 – Площадь реактанса AX у больных туберкулезом с разными вариантами вентиляционных нарушений

Общее дыхательное сопротивление является суммой резистанса и реактанса и отражает фрикционное, эластическое и инерционное сопротивления. Выявлено, что дыхательный импеданс на частоте 5 Гц в 1-й и во 2-й группах был в пределах нормальных значений. Показатель Z_{rs5} у больных 3-й, 4-й, 5-й групп был существенно повышен, причем общее дыхательное сопротивление при смешанном варианте нарушений было достоверно выше, чем у пациентов всех других групп (рисунок 21).



$p < 0,05$:

1-3, 1-4,
1-5, 2-3,
2-4, 2-5,
3-5, 4-5

Рисунок 21 - Общее дыхательное сопротивление при различных вариантах вентиляционных нарушений (Zrs_5)

У пациентов с ТЛ меняются эластические свойства легочной ткани и возможна большая потеря осциллирующего потока через грудную стенку из-за «нижнего» шунта, кроме того аппарат вентиляции при проведении ИОС работает в обычном дыхательном режиме в отличие от классических методик, требующих нагрузочных маневров. Эти условия могут приводить к недооценке функциональных нарушений. Мы оценили частоту выявления и характер отклонений компонентов дыхательного импеданса у больных ТЛ с разными паттернами вентиляции (таблица 17). У 138 пациентов ТЛ (55,4%) с вентиляционными нарушениями, выявленными с помощью классических легочных тестов (3-я, 4-я, 5-я группы), ИОС также позволил выявить значительные отклонения. Кроме того, значимые нарушения осцилляторной механики были выявлены у 15,3% пациентов ТЛ без нарушений при оценке классическими методами исследования механики дыхания в соответствии с алгоритмом АТО/ЕРО (группы 1 и 2). У пациентов с обструктивным синдромом

чаще выявляли изолированное повышение резистанса, у пациентов со смешанным вариантом преобладало сочетанное изменение резистанса и реактанса. Рестриктивный синдром встречался в единичных случаях, данные для определения характерного паттерна нарушений осцилляторной механики при этом варианте требуют накопления.

Таблица 17 – Частота отклонения компонентов общего дыхательного импеданса при нарушении осцилляторной механики с разными вариантами вентиляционных нарушений, n (%)

Группы	Количество пациентов с нарушениями осцилляторной механики дыхания	Изолированное повышение резистанса	Изолированное снижение реактанса	Сочетанное изменение резистанса и реактанса
1	10 (11,4)	9 (90,0)	1 (10,0)	0 (0)
2	14 (20,3)	13 (92,8)	0(0)	1 (7,1)
3	114 (54,0)	69 (60,5)	7 (6,1)	38 (33,3)
4	4 (44,4)	3 (75,0)	0 (0)	1 (25,0)
5	20 (69,0)	3 (15,0)	3 (15,0)	14(70,0)
Всего	162 (39,9)	97 (59,9)	11 (6,8)	54 (33,3)

3.3. Взаимосвязь параметров импульсной осциллометрии и классических методов исследования механики дыхания

При анализе корреляционной зависимости параметров импульсной осциллометрии от функциональных характеристик классических методов исследования выявлены умеренные и сильные взаимосвязи между показателями спирометрии, характеризующими проходимость дыхательных путей с одной стороны и дыхательным импедансом, резистансом на частоте 5 Гц, частотной зависимостью резистанса, основными показателями реактанса – с другой (таблица 18). Резистанс на частоте 20 Гц умеренно коррелировал с изменением динамических легочных объемов (ФЖЕЛ, л, ОФВ1, л).

Таблица 18 - Коэффициенты корреляции Спирмена показателей спирометрии и импульсной осциллометрии ($p < 0,05$)

Параметры ИОС	ФЖЕЛ, л	ОФВ1, л	ОФВ1, %д.в.	ОФВ1/ФЖЕЛ	СОС25-75, %д.в.
Zrs5, кПа/л/с	-0,67	-0,72	-0,61	-0,44	-0,61
Zrs5, %д.в.	-0,46	-0,57	-0,63	-0,46	-0,59
Rrs5, кПа/л/с	-0,64	-0,69	-0,58	-0,43	-0,59
Rrs5, %д.в.	-0,41	-0,52	-0,59	-0,46	-0,58
Rrs20, кПа/л/с	-0,49	-0,47	-0,22	-0,21	-0,34
Rrs20, %д.в.	-0,21	-0,24	-0,29	-0,20	-0,28
R5-R20, кПа/л/с	-0,46	-0,58	-0,61	-0,45	-0,57
Xrs5, кПа/л/с	0,76	0,77	0,70	0,36	0,60
$\Delta Xrs5$, кПа/л/с	-0,46	-0,49	-0,63	-0,27	-0,46
Fres, Гц	-0,62	-0,72	-0,72	-0,49	-0,67
АХ, кПа/л	-0,70	-0,76	-0,73	-0,45	-0,66

Наиболее значимые корреляционные связи умеренной силы были выявлены между параметрами резистанса (R5 и R20) и ОФВ1. При уменьшении ОФВ1 параметры резистивного сопротивления увеличивались, причем изменения резистанса на частоте 5 Гц, отражающего сопротивление периферических дыхательных путей, имели более тесные связи с параметром спирометрии, чем на частоте 20 Гц, передающей сопротивление центральных отделов. Параметры реактанса (АХ и $\Delta Xrs5$) и ОФВ1 показали сильные и умеренные корреляционные связи (рисунок 22).

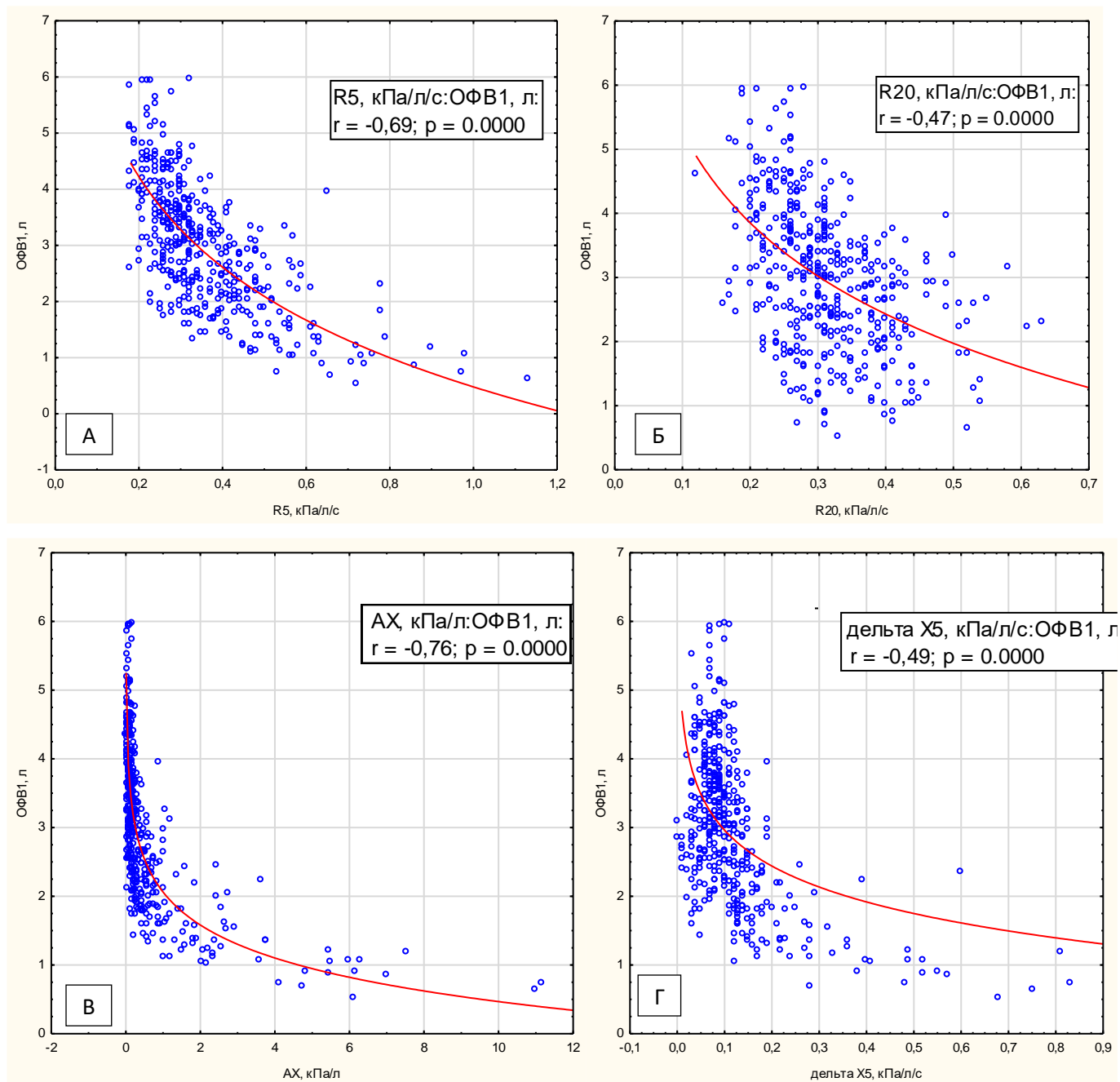


Рисунок 22 – Корреляционные связи ОФВ1 и параметров ИОС:

А - резистанса на частоте 5 Гц - Rrs5; Б - резистанса на частоте 20 Гц; В - площади реактанса AX; Г - дельты реактанса на частоте 5 Гц- $\Delta Xrs5$.

При корреляционном анализе была выявлена статистически значимая взаимосвязь показателей импульсной осциллометрии и параметров механики дыхания: общего дыхательного сопротивления, статических легочных объемов

(общей емкости легких, жизненной емкости легких, остаточного объема легких) (таблица 19).

Таблица 19 - Коэффициенты корреляции Спирмена показателей бодиплетизмографии и импульсной осциллометрии ($p < 0,05$)

Параметры ИОС	Rtot, %д.в.	ОЕЛ, л	ОЕЛ, %д.в.	ЖЕЛ, л	ЖЕЛ, %д.в.
Zrs5, кПа/л/с	0,80	-0,45	-0,20	-0,64	-0,43
Zrs5, %д.в.	0,71	-0,23	-0,26	-0,41	-0,49
Rrs5, кПа/л/с	0,79	-0,42	-0,17	-0,60	-0,40
Rrs5, %д.в.	0,70	-0,19	-0,22	-0,36	-0,44
Rrs20, кПа/л/с	0,56	-0,45	-	-0,49	-0,18
Rrs20, %д.в.	0,45	-0,18	-0,13	-0,19	-0,23
Rrs5-Rrs20	0,60	-0,17	-0,25	-0,41	-0,48
Xrs5, кПа/л/с	-0,72	0,52	0,35	0,73	0,61
$\Delta Xrs5$, кПа/л/с	0,55	-0,29	-0,40	-0,43	-0,66
Fres, Гц	0,70	-0,31	-0,29	-0,56	-0,57
AX, кПа/л	0,74	-0,41	-0,32	-0,65	-0,59

Была установлена сильная прямая взаимосвязь между показателями ИОС и общим дыхательным сопротивлением (Rtot). Так, повышение Rtot приводило к увеличению общего дыхательного импеданса, росту сопротивления периферических дыхательных путей и изменению эластических свойств легких, в то время как сопротивление центральных дыхательных путей изменялось умеренно (рисунок 23).

Увеличение фрикционного сопротивления периферических и центральных дыхательных путей – резистанс на частоте 5 Гц (Rrs5) и 20 Гц (Rrs20) и повышение частотной зависимости резистанса (Rrs5- Rrs20), характеризующей неоднородность вентиляции, умеренно зависели от снижения ЖЕЛ и ОЕЛ. Изменения реактанса на частоте 5 Гц (Xrs5) и площади реактанса (AX), характеризующие эластические свойства легких, коррелировали со снижением ЖЕЛ и ОЕЛ. Повышение резонансной частоты (Fres) было связано с уменьшением статических легочных объемов.

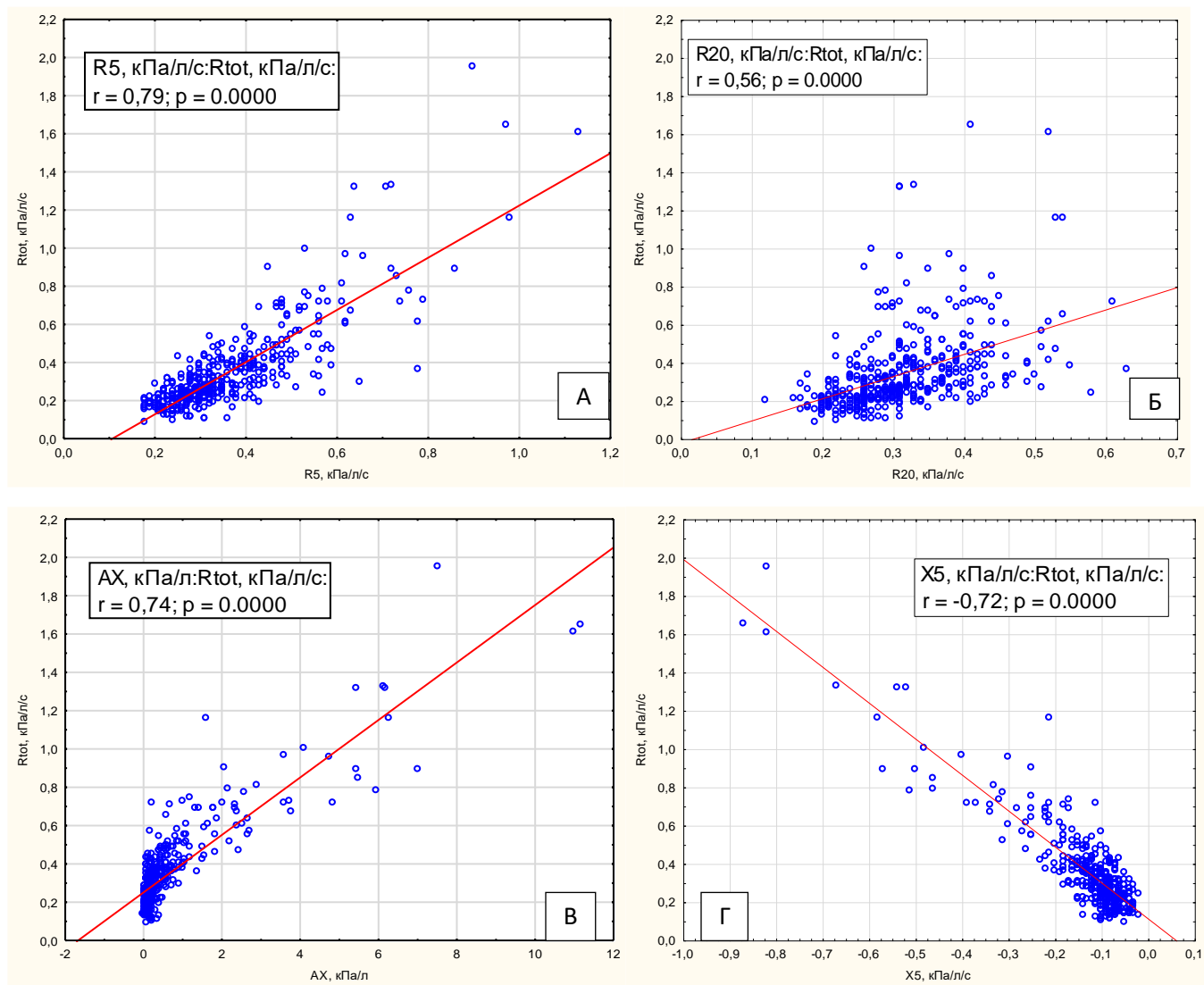


Рисунок 23 - Корреляционные связи общего бронхиального сопротивления (R_{tot}) и параметров ИОС:

А - резистанса на частоте 5 Гц - R_{rs5} ; Б - резистанса на частоте 20 Гц; В - площади реактанса AX ; Г - дельты реактанса на частоте 5 Гц - ΔX_{rs5} .

Взаимосвязь параметров ИОС с величиной ООЛ была слабой, а статистически значимой корреляции изменений резистанса на частоте 20 Гц и ООЛ выявлено не было (таблица 20). Умеренной силы взаимосвязи выявлены между фрикционным сопротивлением на низких частотах (R_{rs5}) и долей ООЛ в структуре ОЕЛ. Изменения эластической части реактивного сопротивления легких (ΔX_5 и AX) были умеренно взаимосвязаны с повышением соотношения ООЛ/ОЕЛ.

Таблица 20 – Коэффициенты корреляции Спирмена ООЛ и параметров ИОС у больных ТЛ ($p < 0,05$)

Данные бодиплетизмографии	Zrs5, %д.в	Rrs5 %д.в	Rrs20, %д.в.	Rrs5-Rrs20 кПа/л/с	$\Delta X5$ кПа/л/с	АХ, кПа/л	Fres, Гц
ООЛ, %д.в.	0,13	0,12	-	0,14	0,15	0,17	0,17
ООЛ/ОЕЛ, %	0,53	0,49	0,26	0,51	0,69	0,60	0,57

По данным литературы [47] повышение остаточного объема легких у больных пульмонологического профиля связано с повышением сопротивления мелких дыхательных путей, в связи с чем было решено проанализировать результаты ИОС больных 3-й группы в зависимости от размера ООЛ: 1-я подгруппа - с нормальным уровнем ООЛ, 2-я подгруппа – с повышенным (таблица 21).

Таблица 21 - Показатели резистанса и реактанса у больных 3-й группы в зависимости от величины ООЛ, М (95%ДИ)

Показатели ИОС	нгн* <ООЛ <вгн** (n=57)	ООЛ> вгн (n=154)	p^{***}
Rrs5, %д.в.	120,1 (111,0-129,2)	134,5 (126,5-142,6)	0,04
Rrs20, %д.в.	128,1 (119,2-136,9)	127,5 (122,6-132,3)	0,89
Rrs5-Rrs20, кПа/л/л	0,05 (0,03-0,06)	0,09 (0,07-0,11)	0,017
$\Delta Xrs5$, кПа/л/с	0,10 (0,08-0,11)	0,15 (0,13-0,18)	0,006
АХ, кПа/л	0,40 (0,29-0,52)	1,10 (0,80-1,41)	0,006
Fres, Гц	12,6 (11,5-13,8)	15,7 (14,4-17,0)	0,008

Примечание: *нгн- нижняя граница нормы, **вгн – верхняя граница нормы, ***- красным отмечено достоверное отличие групп

В подгруппе пациентов с обструктивным вариантом нарушений и повышенным ООЛ средние значения $\Delta Xrs5$, Fres и АХ были выше нормы, в то время как в подгруппе с величиной ООЛ, не превышающей нормативов, их значения

находились также в пределах нормы. Статистически значимые различия были получены для резистанса на частоте 5 Гц, частотной зависимости резистанса и основных параметров реактанса (ΔX_{rs5} , A_X , F_{res}). Однако наиболее значимо отличалась площадь реактанса, которая была почти в 3 раза выше во 2-й подгруппе. У 95% пациентов из подгруппы с нормальной величиной ООЛ площадь реактанса была меньше 0,93 кПа/л.

Одним из основных механизмов гиперинфляции легких является ограничение воздушного потока в дистальных дыхательных путях с формированием «воздушных ловушек», что приводит к увеличению остаточного объема легких. Был проведен сравнительный анализ показателей ИОС в группах больных с изолированным повышением ООЛ и с обструктивным вариантом нарушений с наличием и без значимого невентилируемого объема легких (таблица 22). При сопоставлении параметров ИОС у больных 2-й группы с различной величиной невентилируемого объема легких значимых отличий получено не было. В то время как у пациентов 3-й группы при повышении объема «воздушных ловушек» увеличивались только параметры реактанса, а резистанс существенно не изменялся. Наиболее значимые различия показала площадь реактанса A_X , которая была в 2,4 раза выше в группе с повышенным ΔOEL .

Таблица 22 - Показатели резистанса и реактанса у больных 2-й и 3-й групп в зависимости от ΔОЕЛ

Обструктивный вариант нарушений			
Показатели	ΔОЕЛ <0,6 л (n=43)	ΔОЕЛ ≥ 0,6 л (n=168)	p*
ИОС			
Rrs5, %	122,0 (111,2-132,9)	132,8 (125,2-140,4)	0,18
Rrs20, %	130,6 (120,1-141,0)	126,9 (122,2-131,5)	0,48
Rrs5-Rrs20	0,05 (0,03-0,07)	0,08 (0,06-0,10)	0,08
ΔXrs5	0,10 (0,08-0,11)	0,15 (0,13-0,17)	0,03
АХ, кПа/л	0,44 (0,27-0,61)	1,04 (0,76-1,32)	0,04
Fres, Гц	12,6 (11,1-14,1)	15,5 (14,2-16,7)	0,02
Изолированное повышение ООЛ			
	ΔОЕЛ <0,6 л (n=28)	ΔОЕЛ ≥ 0,6 л (n=41)	p*
Rrs5, %	98,5 (84,1-112,8)	90,2 (84,6-95,9)	0,22
Rrs20, %	120,6 (107,6-133,7)	108,7 (101,4-115,9)	0,08
Rrs5-Rrs20	0,02 (0,00-0,03)	0,01 (0,00-0,01)	0,18
ΔXrs5	0,09 (0,07-0,10)	0,07 (0,07-0,08)	0,07
АХ, кПа/л	0,17 (0,10-0,24)	0,12 (0,10-0,13)	0,13
Fres, Гц	9,0 (8,0-10,0)	8,6 (8,1-9,1)	0,44

Примечание: * - красным отмечено достоверное отличие групп

3.4. Взаимосвязь параметров импульсной осциллометрии и диффузионной способности легких

При сопоставлении параметров ИОС и диффузионной способности легких умеренные взаимосвязи выявлены между ДСЛ и дыхательным импедансом, резистансом на низкой частоте (5Гц), частотной зависимостью резистанса, а также параметрами реактанса (таблица 23). Слабые связи наблюдались между ДСЛ и

резистансом на частоте 20 Гц. То есть, на легочный газообмен бóльшее влияние оказывали изменения в ацинарной зоне (неравномерность вентиляции, повышение сопротивления дистальных дыхательных путей), чем трансформации в кондуктивной зоне.

Таблица 23 - Коэффициенты корреляции Спирмена показателей диффузионной способности легких и импульсной осциллометрии ($p < 0,05$)

Параметры ИОС	ДСЛ, %д.в.
Zrs5, %д.в.	-0,41
Rrs5, %д.в.	-0,38
Rrs20, %д.в.	-0,16
R5-R20, кПа/л/с	-0,42
Xrs5, кПа/л/с	0,49
$\Delta Xrs5$, кПа/л/с	-0,44
Fres, Гц	-0,48
AX, кПа/л	-0,48

Таким образом, в когорте обследованных пациентов преобладал обструктивный вариант вентиляционных нарушений (52,0% больных ТЛ). Для этой группы было характерно статистически значимое повышение дыхательного импеданса и его компонентов по сравнению с группами без вентиляционных нарушений.

Рестриктивный паттерн нарушений вентиляции был выявлен только у 9 пациентов (2,2%), что значительно отличается от данных других исследований, где рестриктивную патологию у пациентов с ТЛ выделяли исключительно по данным спирометрии [145, 148]. Параметры резистанса в этой группе не отличались от результатов пациентов без вентиляционных нарушений (группы 1 и 2), но реактанс был статистически значимо ниже.

Смешанный вариант нарушений выявлялся у 7,1% пациентов с ТЛ. У данной группы больных наблюдались наиболее выраженные функциональные отклонения

дыхательного импеданса и его компонентов, статистически значимо отличные от групп без вентиляционных нарушений, а по характеристикам резистанса (R_{rs5} и $R_{rs5}-R_{rs20}$) - от группы с рестриктивной патологией.

При спокойном дыхании нарушения осцилляторной механики выявлялись у 55% пациентов с ТЛ, у которых вентиляционные нарушения были диагностированы согласно алгоритму АТО/ЕРО с помощью спирометрии и бодиплетизмографии при максимальных и форсированных дыхательных маневрах, а также у 15,3% пациентов без нарушений.

Корреляционный анализ выявил значительную связь между параметрами ИОС и бронхиальным сопротивлением по данным бодиплетизмографии. С жизненной емкостью легких дыхательный импеданс и его компоненты имели умеренную взаимосвязь, с остаточным объемом – слабую.

При сопоставлении параметров ИОС и легочного газообмена выявлены умеренные взаимосвязи между диффузионной способностью легких и осцилляторными характеристиками, отражающими изменения в ацинарной зоне (повышение резистанса на частоте 5Гц и его частотной зависимости, снижение реактанса) и слабую взаимосвязь с повышением сопротивления в центральных отделах дыхательных путей. Выявление осцилляторных признаков неравномерности вентиляции в ацинарной зоне может быть маркером снижения легочного газообмена, что требует направление пациента для исследования диффузионной способности легких.

Глава 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ЗАВИСИМОСТИ ПАРАМЕТРОВ ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ И ДАННЫМИ ЛУЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Для решения второй задачи было проведено исследование зависимостей между осцилляторными параметрами аппарата вентиляции пациентов с туберкулезом легких и характеристиками клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований, включающих результаты фибробронхоскопии, высокоразрешающей компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии.

Для оценки взаимосвязи клинической формы туберкулеза и нарушений осцилляторной механики дыхания была построена таблица сопряженности с расчетом хи-квадрата Пирсона (таблица 24). Выявлена достоверная зависимость нарушений вентиляции, определяемых при ИОС, от формы туберкулеза.

Таблица 24 - Таблица сопряженности нарушений вентиляции по данным ИОС и различных клинических форм ТЛ (в скобках ожидаемые числа)

Форма ТЛ	Нарушения вентиляции		Всего
	Нет	Есть	
ИТ	38 (29,9)	8 (16,1)	46
Туберкулемы	56 (47,5)	17 (25,5)	73
КТ	32 (28,6)	12 (15,4)	44
ФКТ	117 (140,5)	99 (75,5)	216
ДТЛ	21 (17,6)	6 (9,4)	27
Всего	264	142	406
$\chi^2 = 24,9, p = 0,00005$			

Наиболее часто вентиляционные нарушения при спокойном дыхании наблюдались у больных ФКТ (54,6%) (рисунок 24). На втором месте по частоте выявления вентиляционных нарушений по данным ИОС был ДТЛ (29,6%), при наличии КТ и туберкулем около четверти больных имели вентиляционные нарушения (27,3% и 24,7% соответственно). Наиболее редко нарушения по данным ИОС выявлены при ИТЛ (17,4%).

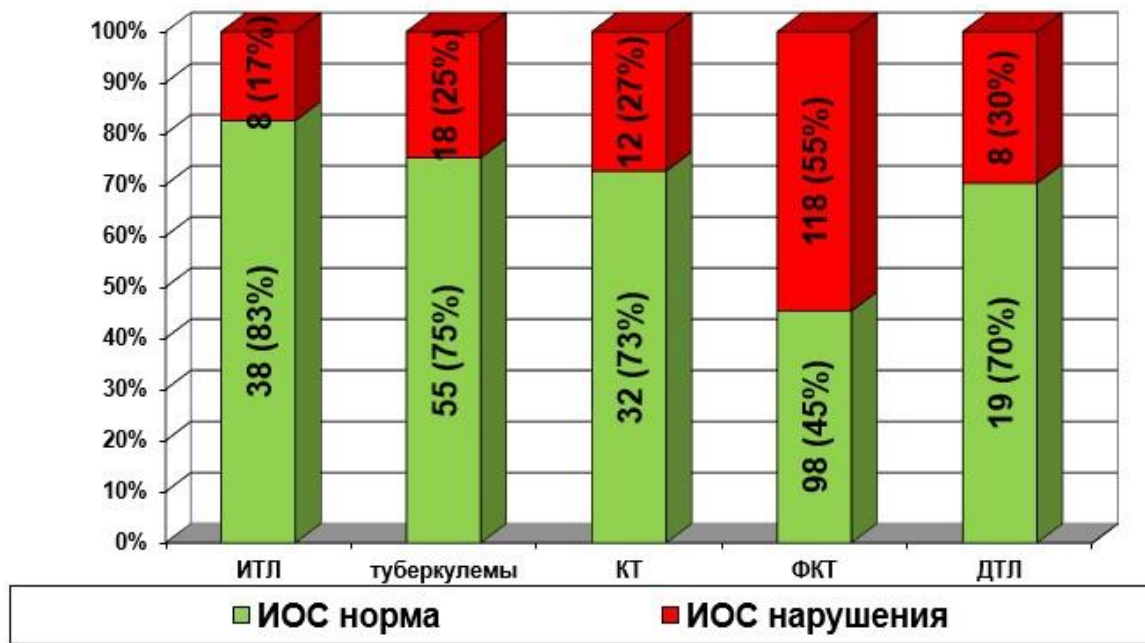


Рисунок 24 – Частота выявления вентиляционных нарушений при спокойном дыхании при разных клинических формах ТЛ, n (%).

При сопоставлении результатов ИОС у больных с различными клиническими формами туберкулеза установлено, что у больных ФКТ и ДТЛ общее дыхательное сопротивление было выше, чем у пациентов с преимущественно локальным специфическим поражением (рисунок 25). Дыхательный импеданс при ФКТ был значительно выше, чем при ИТЛ, КТ и туберкулемах, но с ДТЛ статистически значимых отличий не получено.

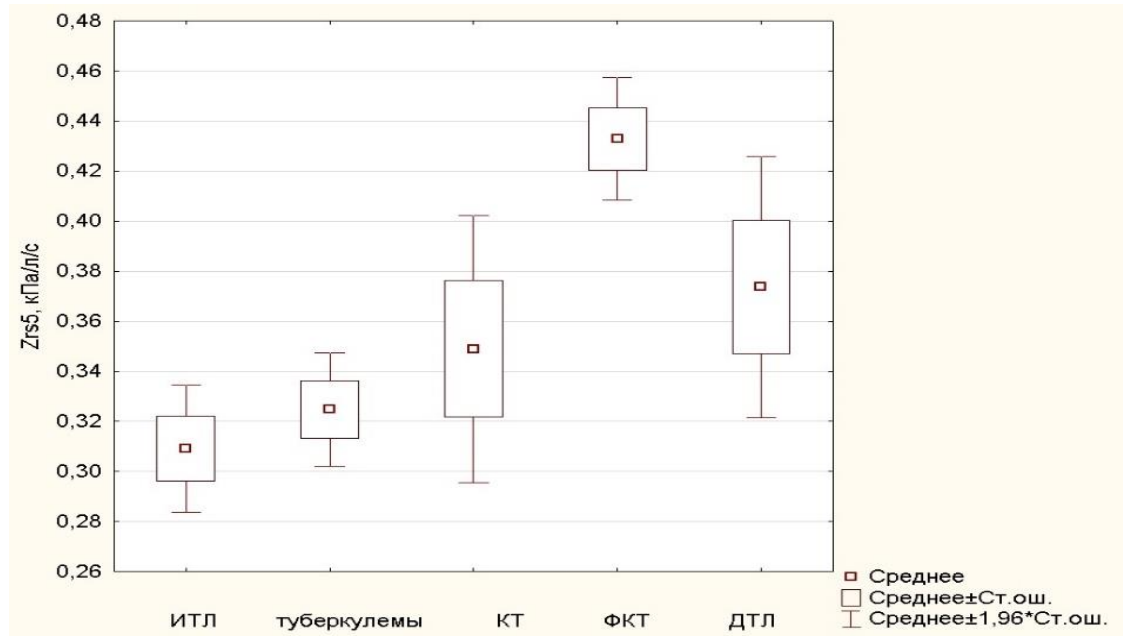


Рисунок 25 - Общее дыхательное сопротивление (Z_{rs5}) при различных формах ТЛ
Примечания: $p < 0,05$: ИТ-ФКТ, туберкулемы-ФКТ, КТ-ФКТ.

Для выявления особенностей осцилляторной механики при различных клинических формах ТЛ был проведен анализ частоты отклонений основных параметров ИОС (таблица 25). У пациентов с ИТ, туберкулемами и КТ чаще выявляли отклонения резистанса на частоте 20 Гц, что отражало поражение центральных отделов дыхательных путей и подтверждалось данными ФБС. Отклонения реактанса и частотной зависимости резистанса, характерные для нарушения гомогенности вентиляции в ацинарной зоне, встречались в единичных случаях. У пациентов с диссеминированным процессом вовлеченность периферических дыхательных путей встречалась значительно чаще, в единичных случаях наблюдалось поражение центральных дыхательных путей. У пациентов с ФКТ практически одинаково часто встречалось поражение центральных отделов и ацинарной зоны, в большинстве случаев это были сочетанные нарушения.

Таблица 25 – Частота выявления патологических отклонений основных параметров ИОС при различных формах ТЛ, n (%)

Параметры ИОС	ИТ n=46	Туберкулемы n=73	КТ n=44	ФКТ n=216	ДТЛ n=27
R5, %д.в.	3 (6,5%)	6 (8,2%)	4 (9%)	76 (35%)	5 (18,5%)
R20, %д.в.	7 (15,2%)	14 (19,2%)	12 (27,3%)	70 (32,4%)	2 (7,4%)
Fres, Гц	1 (2,2%)	6 (8,2)	3 (6,8%)	93 (43,1%)	7 (25,9%)
Xrs5, кПа/л/с	2 (4,3%)	3 (4,1%)	1 (2,3%)	65 (30,1%)	6 (22,2%)

Были проанализированы изменения основных параметров дыхательного сопротивления по данным ИОС в зависимости от продолжительности туберкулеза легких. В результате проведенного исследования нами было установлено, что при увеличении продолжительности заболевания повышались дыхательный импеданс Z_{rs5} , фрикционное сопротивление и резонансная частота, снижался реактанс при частоте 5 Гц. Корреляционная зависимость продолжительности течения ТЛ и общего дыхательного сопротивления представлена на рисунке 26.

Статистически значимых данных о взаимосвязи изменений осцилляторной механики и наличием в анамнезе курения (его стажа), бактериовыделением (и лекарственной устойчивостью), сопутствующей патологией в группе обследованных не выявлено.

Был проведен корреляционный анализ параметров ИОС и выраженности клинических проявлений ТЛ по шкале ординальной квантификации И.А. Волчегорского. Выявлена средней силы зависимость суммарных баллов клинической симптоматики от общего дыхательного сопротивления, частотной зависимости резистанса и изменения реактанса (ΔX , X_{rs5} , ΔX_{rs5} , F_{res}) (таблица 26).

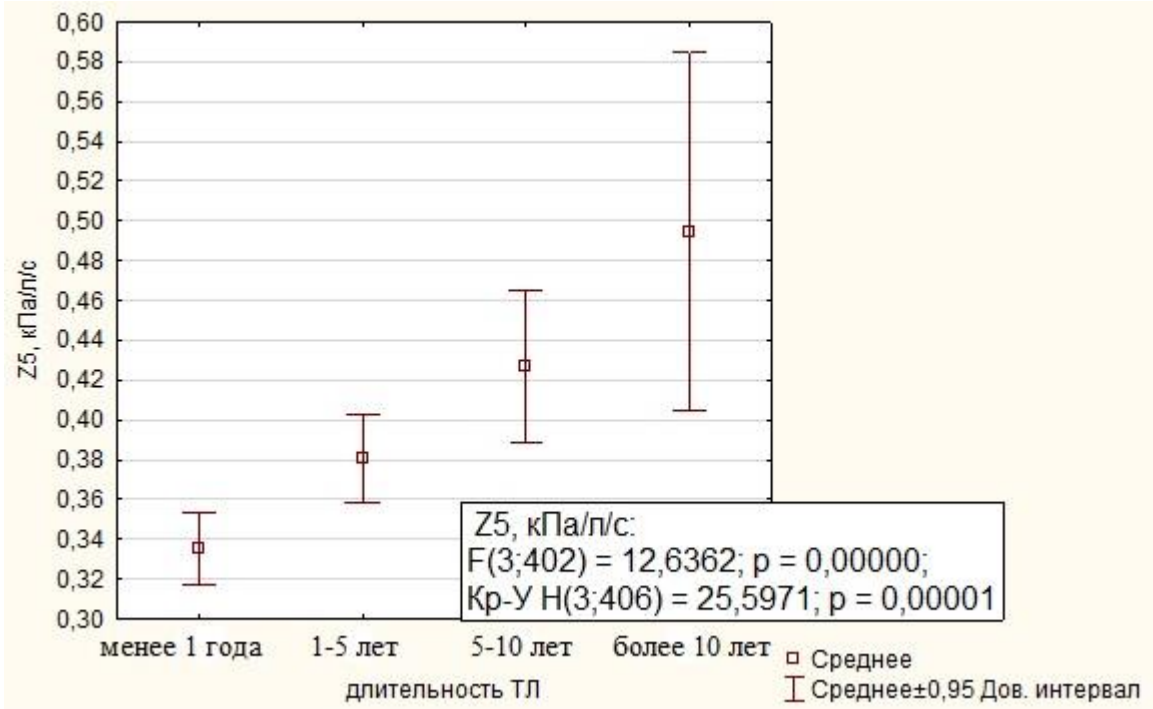


Рисунок 26 – Изменение общего дыхательного сопротивления (Z_{rs5}) в зависимости от продолжительности ТЛ

Таблица 26 - Коэффициенты корреляции Спирмена клинических проявлений и параметров ИОС ($p < 0,05$)

Параметры ИОС	Сумма клинических симптомов
Z_{rs5} , %д.в.	0,31
R_{rs5} , % д.в.	0,28
$R_{rs5}-R_{rs20}$, кПа/л/с	0,39
АХ, кПа/л	0,41
ΔX_{rs5} , кПа/л/с	0,33
Fres, Гц	0,39

Наличие сужения бронхов, выявленного у больных ТЛ при ФБС, статистически значимо сопряжено с развитием обструктивных нарушений по данным ИОС. Полученные данные представлены в таблице 27.

Таблица 27– Таблица сопряженности нарушений вентиляции по данным ИОС и эндоскопических признаков сужения бронхов (в скобках ожидаемые числа) (n=317)

Обструкция данным ИОС	по	Сужение бронхов по ФБС		
		есть	нет	Всего
есть		49 (33,5)	54 (69,5)	103
нет		54 (69,5)	160 (144,5)	214
Всего		103	214	317
$\chi^2 = 15,82, p=0,00007$				

Для выявления вентиляционных нарушений в зависимости от характера изменений ТБД по данным ФБС, которая была выполнена 317 пациентам, выделили 3 группы: 1 – норма, 2- эндобронхиты, 3- рубцовые изменения бронхов. Обструктивные нарушения по данным ИОС встречались во всех группах. Наибольшее число больных с повышением общего бронхиального сопротивления (36%) наблюдалось в группе с эндобронхитами, несколько реже (30%) – в группе с рубцовыми изменениями бронхов (рисунок 27).

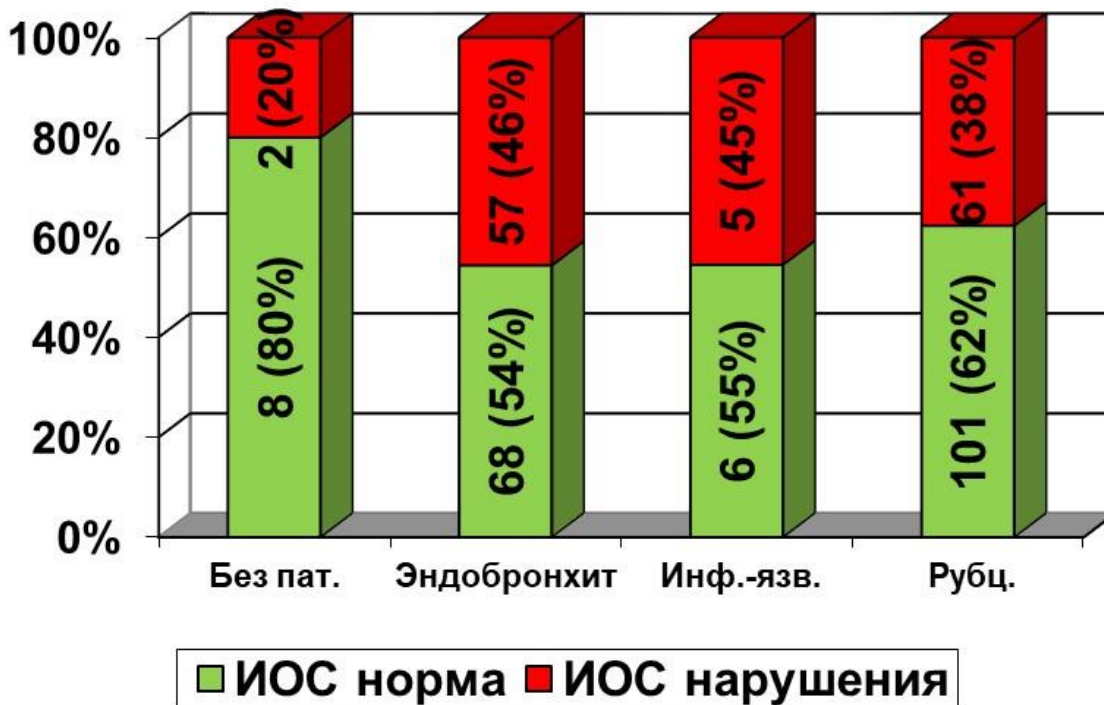


Рисунок 27 – Наличие обструкции в зависимости от эндоскопической картины, n (%)

При сравнении групп больных с эндобронхитами и рубцовыми изменениями достоверных различий в частоте возникновения обструктивных нарушений по данным ИОС выявлено не было (таблица 28).

Таблица 28 – Таблица сопряженности признаков обструкции по данным ИОС с наличием эндобронхитов и рубцовых изменений трахеобронхиального дерева у больных ТЛ (в скобках ожидаемые числа)

Обструкция по данным ИОС	Патология ТБД		
	эндобронхиты	рубцовые изменения	Всего
есть	51 (46,7)	50 (54,3)	101
нет	91 (95,3)	115 (110,7)	206
	142	165	307
$\chi^2 = 1,09, p=0,3$			

Для установления взаимосвязи частотных параметров проходимости дыхательных путей со структурными изменениями в легких проведено сопоставление данных ИОС и объема специфических изменений по данным компьютерной томографии (таблица 29). При корреляционном анализе выявлено, что объем одного фокуса, даже максимального размера, оказывал слабое влияние на общее дыхательное сопротивление и резистанс на всем частотном диапазоне, но показал средней силы взаимосвязь с параметрами, характеризующими неравномерность вентиляции в ацинарной зоне (частотной зависимостью резистанса и площадью реактанса). Влияние суммарного объема фокусов и объема зоны распада было сильнее - выявлена средней силы взаимосвязь с общим дыхательным сопротивлением (Z_{rs5}), резистансом на низких частотах (R_{rs5}), частотной зависимостью резистанса и параметрами реактанса.

Таблица 29 - Коэффициенты корреляции Спирмена параметров импульсной осциллометрии и данных компьютерной томографии ($p < 0,05$)

Параметры ИОС	Данные компьютерной томографии		
	Объем наиболее крупного фокуса (мм ³)	Суммарный объем фокусов (мм ³)	Объем зоны распада (мм ³)
Zrs5, % д.в.	0,27	0,32	0,32
Rrs5, % д.в.	0,24	0,30	0,30
Rrs5-Rrs20	0,31	0,33	0,35
АХ, кПа/л	0,30	0,36	0,36
Xrs5, кПа/л/с	-0,27	-0,32	-0,32
$\Delta Xrs5$, кПа/л/с	0,23	0,28	0,30
Fres, Гц	0,32	0,37	0,39

Частота выявления вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких при разном объеме инфильтратов значимого различия не показала. При анализе влияния зон распада оказалось, что при объеме деструкции более 5000 мм³ в 3,5 раза увеличивается частота выявления генерализованной обструкции и в 1,6 раз чаще - периферической (рисунок 28).

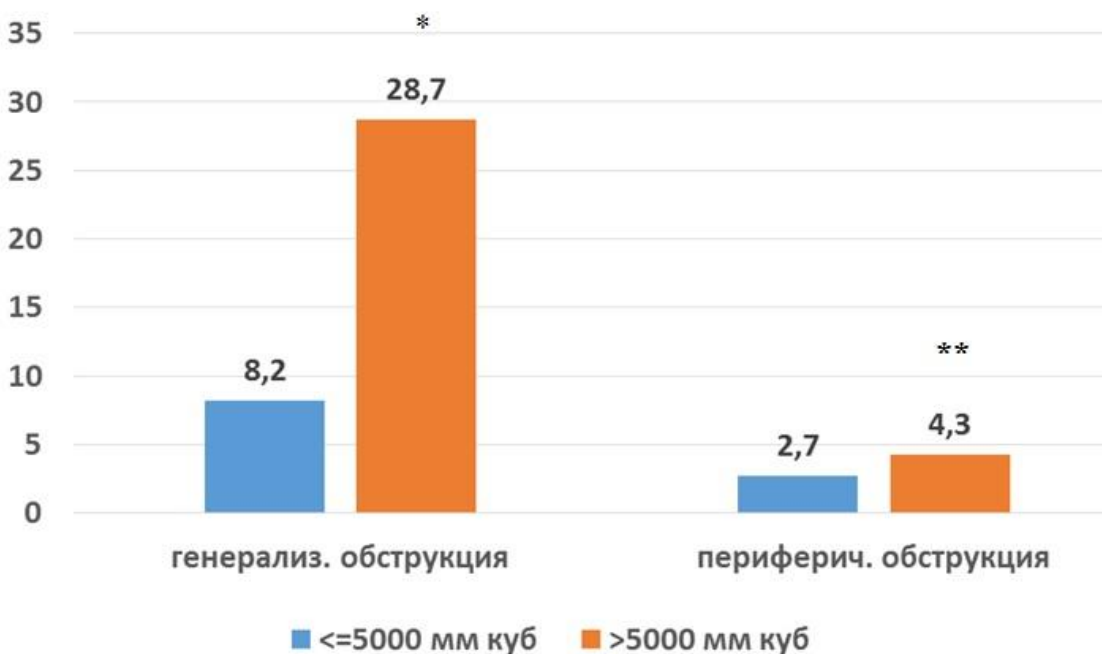


Рисунок 28 – Частота выявления нарушений вентиляции у больных туберкулезом легких в зависимости от объема деструкции, % (* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$).

При анализе взаимного влияния нарушений микроциркуляции, определенных методом перфузионной сцинтиграфии, и результатов ИОС была установлена значимая взаимосвязь выраженности нарушений легочной перфузии в пораженном легком и вентиляционных нарушений по данным ИОС (таблица 30).

Таблица 30 – Таблица сопряженности обструкции по данным ИОС со снижением легочной перфузии в поврежденном легком по данным перфузионной сцинтиграфии ($p < 0,05$)

Обструкция по данным ИОС	Снижение легочной перфузии			Строк. по стр.
	незначительное	выраженное	резко выраженное	
нет	72 (50,6)	64 (59,5)	13	149
есть	19 (40,4)	43 (47,5)	57	119
Всего	91	107	70	268
$\chi^2 = 60,0409, p=0,000000$				

Таким образом, выявлена достоверная зависимость осцилляторных характеристик механики дыхания с формами туберкулеза легких, продолжительностью его течения, выраженностью клинических симптомов.

У пациентов с ИТ, туберкулемами и КТ, где преобладали ограниченные формы с поражением доли или менее 3 сегментов, чаще выявляли нарушения проходимости центральных дыхательных путей. У пациентов с ДТЛ осцилляторные нарушения механики дыхания проявлялись признаками нарушения гомогенности вентиляции в ацинарной зоне. При ФКТ наблюдалось сочетанное поражение центральных и периферических отделов дыхательных путей.

Формирование деструктивных форм туберкулеза и увеличение длительности заболевания влияло на общее дыхательное сопротивление как за счет повышения сопротивления трения аппарата вентиляции (повышение резистанса при ухудшении проходимости дыхательных путей), так и за счет изменения эластических свойств легких (снижение реактанса).

Выраженность клинической симптоматики и одышки наиболее тесно была связана с характеристиками ИОС, отражающими неравномерность вентиляции в ацинарной зоне.

Осцилляторные признаки бронхиальной обструкции были связаны с наличием сужения бронхов при эндобронхитах и рубцовых деформациях трахеобронхиального дерева по данным ФБС.

Увеличение суммарного объема специфических изменений и объема распада, определяемых по данным компьютерной томографии, приводило к росту общего дыхательного сопротивления за счет изменений резистанса и реактанса. Наиболее тесные взаимосвязи выявлялись между параметрами ИОС и нарушениями кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии во всем легком на стороне поражения.

Глава 5. ОСОБЕННОСТИ ОСЦИЛЛЯТОРНОЙ МЕХАНИКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Оценка функционального состояния дыхательной системы в раннем послеоперационном периоде после резекций легких чрезвычайно важна, так как в этот период вентиляционная способность легких ограничена не только снижением легочных объемов, но и ослаблением дыхательной мускулатуры, меняется центральная инспираторная активность. На этом фоне ухудшение проходимости дыхательных путей, связанное с последствиями эндотрахеального наркоза, обострениями хронического неспецифического легочного заболевания, трудностями с откашливанием мокроты, повышает риск развития и декомпенсации дыхательной недостаточности.

Проведение стандартных методов исследования функции дыхания с максимальными спокойными и форсированными дыхательными маневрами противопоказано в раннем послеоперационном периоде. Для получения объективной информации о состоянии механики дыхания на 7-10 сутки после оперативного этапа лечения туберкулеза легких 78 пациентам была выполнена импульсная осциллометрия с бронходилатационной пробой. Применение ИОС не вызвало технических трудностей и негативного отношения пациентов.

Для оценки влияния объема операций на параметры ИОС больные были разделены на 3 группы с учетом объема операций: сегментэктомии легких (СЭ) – 23 больных, лобэктомии (ЛЭ) – 31 и пневмонэктомии (ПЭ) – 24. В каждой группе оценены исходные показатели ИОС и данные после операции. Средний возраст был выше в 3 группе, однако, достоверных различий с 1 и 2 группами отмечено не было.

Спирометрические показатели – ЖЕЛ и ОФВ₁ в 3 группе были достоверно ниже, чем в 1-й и во 2-й.

Характеристика обследованных с разным объемом оперативного вмешательства представлена в таблице 31.

Таблица 31 - Характеристика больных в группах с разным объемом оперативного вмешательства (n=78)

Параметры	Группа 1 - СЭ n=23	Группа 2 - ЛЭ n=31	Группа 3 - ПЭ n=24
Возраст, лет: (M±SD)*	32,7±7,3	37,4±13,6	40,6±9,9
ИМТ (M±SD)	23,7±4,6	23,4±4,3	21,7±4,2
Муж/жен n (%)	11(47,8)/12(52,2)	24(77,4)/7(22,6)	13(54,2)/11(45,8)
Курение n (%)	21 (91,3)	25 (80,6)	21 (87,5)
ЖЕЛ, % д.в. (M ± SD)	110,7±9,9	104,9 ± 14,2	77,3 ± 15,6**
ОФВ ₁ , % д.в. (M ± SD)	102,3±11,9	95,9 ± 17,3	57,8 ± 16,3**

Примечание:

* M-среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение,

** $p < 0.05$ для 3 группы по сравнению с 1 и 2 группами;

Объем резекции у больных различных групп зависел от многих факторов: объема пораженной ткани, очагов обсеменения в пораженном и контрлатеральном легком, наличия деструкции легочной ткани.

С туберкулемами прооперирован 21 пациент. Большинству из них (71,4%) выполнялись сегментэктомии, почти четверти (23,8%) – лобэктомии, только один пациент (4,8%) с множественными туберкулемами перенес пневмонэктомию. У 10 человек был установлен кавернозный ТЛ: 30% выполнили СЭ, 70% - ЛЭ. Большая часть прооперированных больных (n=47, 60,3%) страдали ФКТ. Ограниченные резекции выполнены 24 (51,1%) пациентам: СЭ – 10,7%, ЛЭ – 40,4%. Пациентам с ФКТ чаще, чем при других клинических формах, приходилось проводить

пневмонэктомия (48,9%), сегментэктомия выполнялась в единичных случаях. Объем оперативного вмешательства при разных клинических формах представлен на рисунке 29.

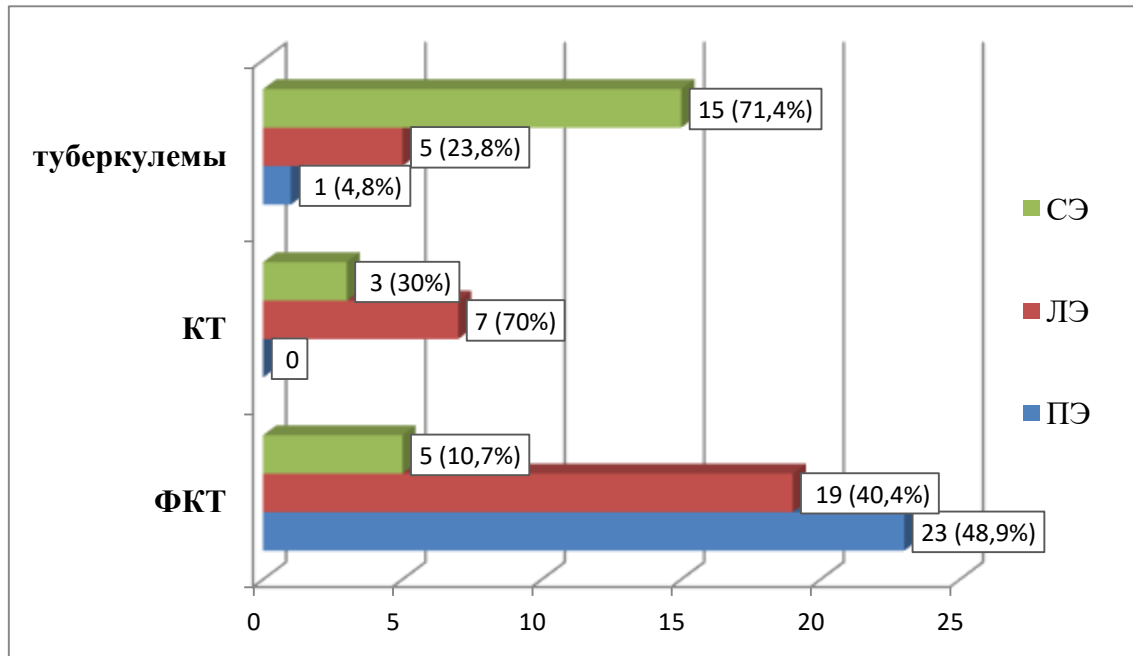


Рисунок 29 – Объем операции у больных в зависимости от формы ТЛ

Были проанализированы дооперационные параметры ИОС у больных с различным объемом операции. Обструктивный вариант вентиляционных нарушений при спокойном дыхании наблюдались во всех группах. Больше, чем у трети всех обследованных (35,9%) выявлялась обструкция различного уровня: у 19,2% - генерализованная, у 11,6% - центральная и у 5,1% - периферическая.

В первой группе у большинства больных вентиляционные нарушения отсутствовали и только у пятой части обследованных определялась обструкция. Во второй группе также преобладали нормальные показатели механики дыхания. Однако, обструкция была выявлена уже у трети больных. А в третьей группе у 46% пациентов параметры ИОС были в пределах нормы, в 54,2% случаев фиксировались

обструктивные нарушения, большей частью генерализованные. Результаты показаны в таблице 32.

Таблица 32 - Варианты вентиляционных нарушений по данным ИОС до операции

Варианты результатов ИОС	СЭ n=23	ЛЭ n=31	ПЭ n=24	Всего n=78
Норма	18 (78,3)	21 (67,8)	11 (45,8)	50 (64,1)
Обструкция:				
-генерализованная	2 (8,7)	5 (16,1)	8 (33,3)	15 (19,2)
-центральная	3 (13,0)	4 (12,9)	2 (8,4)	9 (11,6)
-периферическая	0	1 (3,2)	3 (12,5)	4 (5,1)

После операции через 7-10 дней всем больным повторили ИОС. Сравнение осцилляторных характеристик до и после операции показано в таблице 33.

В группе СЭ после операции отмечалось достоверное снижение реактанса (повышение ΔX_{rs5} и A_X) с повышением частотной зависимости резистивного компонента дыхательного импеданса. Такая комбинация изменений осцилляторной механики отражала увеличение эластического сопротивления со снижением статической растяжимости легких, а также усиление неравномерности вентиляции в ацинарной зоне. В группе пациентов после ЛЭ также наблюдалось снижение реактивного сопротивления на частоте 5 Гц. Снижение податливости легких в сочетании со снижением силы дыхательных мышц приводит к ухудшению способности к откашливанию и повышает риск развития неспецифической бактериальной инфекции.

Таблица 33 - Параметры ИОС до и после операции, M(95%ДИ)

Параметры ИОС	До операции	После операции	Уровень p (методом Вилкоксона)
сегментэктомии			
Zrs5,% д.в.	103,20 (90,90-115,49)	110,82 (100,66-120,98)	0,06
Rrs5,% д.в.	102,63 (92,74-112,53)	105,78 (95,82-115,74)	0,17
Rrs20, % д.в.	118,94 (107,10-130,78)	117,18 (106,71-127,65)	0,83
Rrs5-Rrs20, кПа/л/с	0,02(0,01-0,04)	0,04(0,02-0,05)	0,03
Δ Xrs5, кПа/л/с	0,08(0,07-0,09)	0,11 (0,09-0,12)	0,001
АХ, кПа/л/с	0,18 (0,12-0,24)	0,29(0,18-0,39)	0,002
Fres, Гц	9,52 (8,78-10,26)	11,02 (9,80-12,23)	0,004
лобэктомии			
Zrs5,% д.в.	123,57 (110,71- 136,44)	126,78(112,23-141,33)	0,52
Rrs5,% д.в.	119,39 (107,29- 131,50)	121,80 (108,19-135,42)	0,67
Rrs20, % д.в.	132,460 (121,55- 143,37)	132,41 (120,65-144,17)	0,85
Rrs5-Rrs20, кПа/л/с	0,04(0,01- 0,06)	0,04(0,02-0,05)	0,40
Δ Xrs5, кПа/л/с	0,10 (0,08-0,11)	0,11(0,09-0,13)	0,01
АХ, кПа/л/с	0,30 (0,15-0,44)	0,35(0,21-0,49)	0,11
Fres, Гц	10,87 (9,34-12,41)	11,78(10,30-13,27)	0,10
пневмонэктомии			
Zrs5,% д.в.	150,29 (133,48-167,10)	146,0 (131,7 -166,7)	0,35
Rrs5,% д.в.	138,70 (124,43-152,97)	134,2 (124,7 – 157,4)	0,12
Rrs20, % д.в.	129,34 (118,10- 140,58)	141,7 (120,6- 159,3)	0,01
Rrs5-Rrs20, кПа/л/с	0,10(0,06- 0,13)	0,07 (0,03- 0,14)	0,48
Δ Xrs5, кПа/л/с	0,17(0,12-0,23)	0,17 (0,13- 0,20)	0,42
АХ, кПа/л	1,19 (0,64-1,74)	1,65(0,50-2,8)	0,76
Fres, Гц	17,2 (14,2-20,2)	18,7 (14,9-22,4)	0,17

У больных 3-й группы результаты ИОС до оперативного лечения показали, что практически все основные параметры были изменены: повышено общее дыхательное сопротивление, резистанс на всем диапазоне частот, реактанс смещен в сторону низких частот. Такая комбинация изменений параметров отражала обструктивную перестройку легких с вовлечением ацинарной зоны легких, что характерно для тяжелого фиброзно-кавернозного процесса. Через 7–10 дней после ПЭ выявлено статистически значимое повышение резистанса на частоте 20 Гц по сравнению с предоперационным уровнем показателя. Такие изменения отражают повышение бронхиального сопротивления центральных дыхательных путей, что может быть связано с более длительным периодом нахождения интубационной трубки у этой категории больных.

Для анализа динамики осцилляторных характеристик после операции были вычислены дельты основных параметров до и после оперативного вмешательства (рисунок 30).

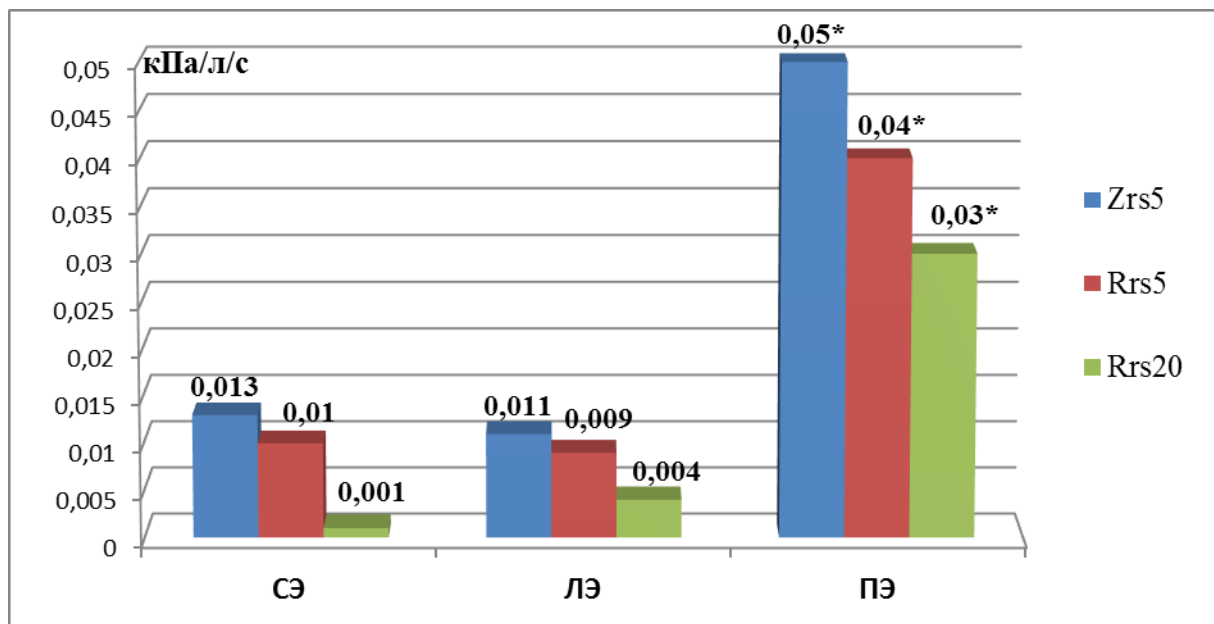


Рисунок 30 - Средние отклонения общего дыхательного сопротивления (Zrs5) и резистанса на частоте 5 Гц (Rrs5) и на частоте 20 Гц (Rrs20) (* $p < 0,05$ – для групп СЭ-ПЭ, ЛЭ-ПЭ).

В 1-й и 2-й группах после операции незначительно увеличились показатели общего дыхательного импеданса и резистанса на низкой частоте, в то время как резистанс на высокой частоте практически не изменился. Статистически значимых различий между группами СЭ и ЛЭ выявлено не было. В 3-й группе средние отклонения всех параметров резистанса были статистически значимо выше, чем в 1-й и 2-й группах. Повышение площади реактанса и отклонения от должной реактанса на частоте 5 Гц наблюдалось при всех видах оперативных вмешательств, статистически значимых отличий между группами не выявлено (рисунок 31).

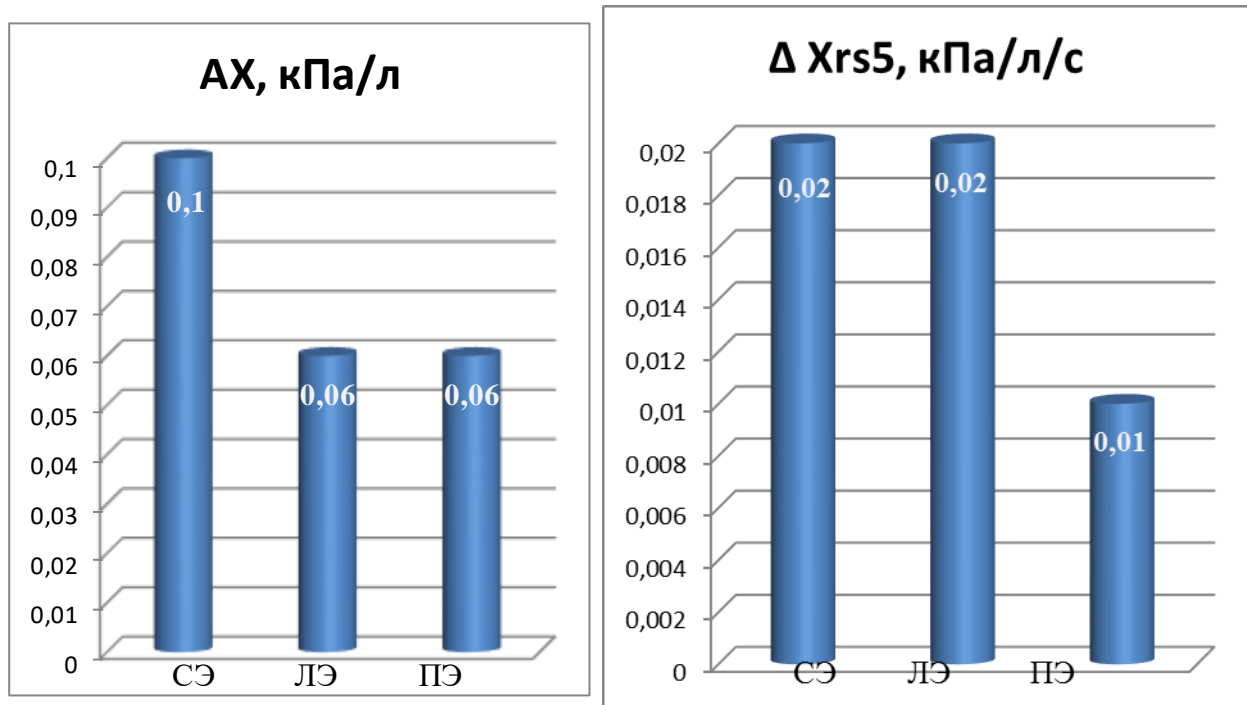


Рисунок 31 - Средние отклонения площади реактанса (AX) и дельты реактанса на частоте 5 Гц ($\Delta Xrs5$) ($p > 0,05$)

Во всех группах после оперативного вмешательства наблюдалась разноплановые изменения показателей ИОС (таблица 34). Для дифференциальной диагностики послеоперационных изменений осцилляторной механики дыхания динамику показателей резистанса и реактанса оценивали с учетом величин повторяемости параметров, определенных на группе здоровых лиц [22].

Таблица 34– Характеристика динамики осцилляторной механики в группах с разным объемом оперативных вмешательств

Исход	Группы наблюдения, n (%)			
	СЭ n=23 (100)	ЛЭ n=31(100)	ПЭ n=24 (100)	Всего n=78 (100)
Улучшение	4 (17,4)	5 (16,1)	5 (20,8)	14 (17,9)
Без динамики	12 (52,2)	17 (54,9)	9 (37,5)	37 (47,5)
Ухудшение	7 (30,4)	9 (29,0)	10 (41,7)	26 (34,6)

По литературным данным на 5-7 день после оперативного лечения параметры ИОС восстанавливаются до послеоперационных значений [3]. В нашей группе обследованных более, чем у 1/3 обследованных имелись признаки ухудшения осцилляторной механики. Результаты представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Характеристика вентиляционных нарушений у пациентов с ухудшением осцилляторной механики в послеоперационном периоде, n (%)

Типы вентиляционных нарушений	СЭ n=23	ЛЭ n=31	ПЭ n=24	Всего n=78
Ухудшение проходимости экстраторакальных дыхательных путей	1 (4,3)	2 (6,5)	6 (25,0)	9 (11,5)
Ухудшение проходимости интраторакальных дыхательных путей	1 (4,3)	4 (12,9)	4 (16,7)	9 (11,5)
Ухудшение проходимости экстраторакальных и периферических дыхательных путей	2 (8,6)	3 (9,7)	1 (4,2)	6 (7,7)
Рестрикция	6 (26,1)	0 (0)	1 (4,2)	7 (10,3)
Всего нарушений	10 (43,5)	9 (29,1)	12 (50,1)	31 (39,7)

Для выявления возможных причин ухудшения вентиляционной способности в послеоперационном периоде проведен поиск факторов влияния в до- и послеоперационном периоде. Был выполнен корреляционный анализ отклонений параметров ИОС в раннем послеоперационном периоде с клиничко-

функциональными показателями до операции (таблица 36). Была выявлена статистически значимая умеренная взаимосвязь повышения частотной зависимости резистанса с капиллярным легочным кровотоком на стороне поражения, ОФВ₁ и легочным газообменом (ДСЛ). Слабой силы взаимосвязь отмечалась между отклонениями реактанса на частоте 5 Гц и объемом максимального фокуса по данным МСКТ.

Таблица 36 - Коэффициенты корреляции Спирмена отклонений параметров ИОС через 7-10 дней после хирургического лечения и клинико-функциональных характеристик до оперативного вмешательства ($p < 0,05$)

Параметры ИОС	Объем максимального фокуса	КЛК на стороне пораженного легкого	ОФВ ₁	ДСЛ
$\Delta Rrs5-20$	-	-0,65	0,51	0,45
$\Delta Xrs5$	0,25	-	-	-

Был проведен анализ сопряженности послеоперационного ухудшения вентиляционных нарушений по данным ИОС и наличия сопутствующей патологии. Статистически значимого влияния заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастриты, эрозии, язвы желудка или 12-перстной кишки), инфекционных процессов (инфекционные гепатиты, ВИЧ-инфекция, сифилис), сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета на динамику осцилляторных параметров в послеоперационном периоде не выявлено. Была установлена статистически значимая взаимосвязь наличия ХОБЛ и ухудшения вентиляционных нарушений в раннем послеоперационном периоде (таблица 37).

Таблица 37 - Таблица сопряженности ухудшения осцилляторной механики в послеоперационном периоде и наличия ХОБЛ (в скобках ожидаемые числа)

Обструкция по данным ИОС	ХОБЛ		
	есть	нет	Всего
есть	10 (6,19)	13 (16,81)	23
нет	11 (14,81)	44 (40,19)	55
	21	57	78
$\chi^2 = 4,54, p = 0,03$			

Был проведен поиск сопряженности ухудшения параметров ИОС с данными ФБС (наличие эндобронхитов или стенозов бронхов). Полученные данные представлены в таблицах 38, 39.

Таблица 38 – Таблица сопряженности ухудшения осцилляторной механики в послеоперационном периоде и наличия эндобронхитов

Обструкция по данным ИОС	Эндобронхиты		
	есть	нет	Всего
есть	14 (17,9)	12 (15,4)	26
нет	22 (28,2)	30 (38,5)	52
	36	42	78
$\chi^2 = 0,93, p=0,34$			

Таблица 39 – Таблица сопряженности ухудшения осцилляторной механики в послеоперационном периоде и наличия стенозов бронхов

Обструкция по данным ИОС	Стеноз бронхов		
	есть	нет	Всего
есть	19 (22,4)	7 (8,2)	26
нет	27 (31,8)	25 (37,6)	52
	46	32	78
$\chi^2 = 5,42, p=0,02$			

Была выявлена достоверная связь ухудшения параметров ИОС после операции с наличием стенозов бронхов, в то время как эндобронхиты не повлияли на вентиляционную функцию после операции.

Кроме того, ухудшение параметров ИОС было связано с наличием бронхоспазма в послеоперационном периоде (таблица 40).

Таблица 40 – Таблица сопряженности ухудшения осцилляторной механики в послеоперационном периоде и наличия бронхоспазма

Бронходилатационный тест	Ухудшение по данным ИОС		
	есть	нет	Всего
Положительный	12 (15,4)	6 (7,7)	18
отрицательный	11 (14,1)	49 (62,8)	60
	23	55	78
$\chi^2 = 15,56, p=0,0001$			

Таким образом, импульсная осциллометрия может быть использована для выявления нарушений проходимости дыхательных путей при спокойном дыхательном режиме в раннем послеоперационном периоде.

Через 7-10 дней после резекций и лобэктомий повышалось эластическое сопротивление аппарата вентиляции (снижение реактанса на частоте 5 Гц), после пневмонэктомий повышалось сопротивление центральных дыхательных путей (повышение резистанса на частоте 20 Гц).

Усиление неравномерности вентиляции в ацинарной зоне (повышение частотной зависимости резистанса) в раннем послеоперационном периоде умеренно взаимосвязано с капиллярным легочным кровотоком как на стороне поражения, так и в противоположном легком, ОФВ₁ и легочным газообменом до оперативного вмешательства. Повышение эластического сопротивления (снижение реактанса на частоте 5 Гц) имело слабую взаимосвязь с объемом специфического поражения по данным МСКТ. Ухудшение вентиляционной способности в послеоперационном периоде было сопряжено с наличием стенозов бронхов, ХОБЛ и бронхоспазмом.

Глава 6. ИМПУЛЬСНАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЯ В КОМПЛЕКСЕ ДИАГНОСТИКИ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Для уточнения места ИОС в комплексе диагностики нарушений механики дыхания у больных ТЛ были определены чувствительность и специфичность метода при различных вентиляционных паттернах, выделенных классическими методами исследования. Рассматривались 4 группы: 1 - обструктивный вариант нарушений, 2 - обструктивный вариант нарушений при $ОФВ_1 < 70\%$ д.в., 3 - рестриктивный вариант и 4 - изолированное повышение остаточного объема легких. Полученные результаты представлены в таблице 41.

Таблица 41 - Чувствительность и специфичность ИОС в диагностике вентиляционных нарушений

Группы *	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая точность «+» результата	Прогностическая. точность «-» результата
1	0,56	0,88	0,92	0,45
2	0,83	0,88	0,88	0,82
3	0,58	0,88	0,39	0,94
4	0,21	0,88	0,56	0,59

* 1 - Обструктивный вариант нарушений

2 - Обструктивный вариант нарушений при $ОФВ_1 < 70\%$

3 - Рестриктивный вариант нарушений

4 - Вариант с повышением ООЛ

При анализе чувствительности и специфичности было выявлено, что специфичность метода при всех выделенных вариантах вентиляционных нарушений достаточно велика (0,88), а чувствительность и точность зависят от варианта

нарушений: наибольшая чувствительность при более выраженной обструкции дыхательных путей с $ОФВ_1 < 70\%$. Прогностическая точность положительного результата высока при обструкции (1-я и 2-я группы), а отрицательного – во 2-й и 3-й группах.

С помощью ROC-анализа были выделены основные параметры ИОС, необходимые для дифференцирования вентиляционных нарушений у больных ТЛ (рисунок 32). Общее дыхательное сопротивление на частоте 5 Гц показало хорошую чувствительность и специфичность ($AUC > 0,7$) к выявлению вентиляционных нарушений, сопоставимую по величине с резистивным компонентом на частоте 5 Гц. Среди показателей резистивного сопротивления, необходимых для оценки уровня обструкции, R_{s5} и частотная зависимость резистанса ($R_{rs5} - R_{rs20}$) показали хорошее качество диагностической модели ($AUC > 0,7$), R_{rs20} – удовлетворительное ($AUC = 0,61$). При оценке параметров, характеризующих смещение реактивного сопротивления за счет увеличения его эластической части, отклонение X_{rs5} от референсного значения (ΔX_{rs5}) показало удовлетворительную чувствительность и специфичность ($AUC = 0,674$), резонансная частота (F_{res}) и площадь реактанса (A_X) – хорошую ($AUC > 0,7$). Таким образом, среди множества показателей ИОС для определения наличия и уровня обструкции достаточно оценить R_{s5} , R_{rs20} и частотную зависимость $R_{rs5} - R_{rs20}$, для анализа изменений реактивного сопротивления - площадь реактанса A_X , которая включает как снижение X_{rs} на частоте 5 Гц, так и смещение резонансной частоты.

Были проанализированы результаты ИОС при различной степени обструкции, выявленной при спирометрии. Выяснилось, что с увеличением тяжести обструкции при форсированном выдохе, увеличивалась частота выявления как генерализованной, так и периферической обструкции, определяемых при спокойном дыхании с помощью ИОС (таблица 42).

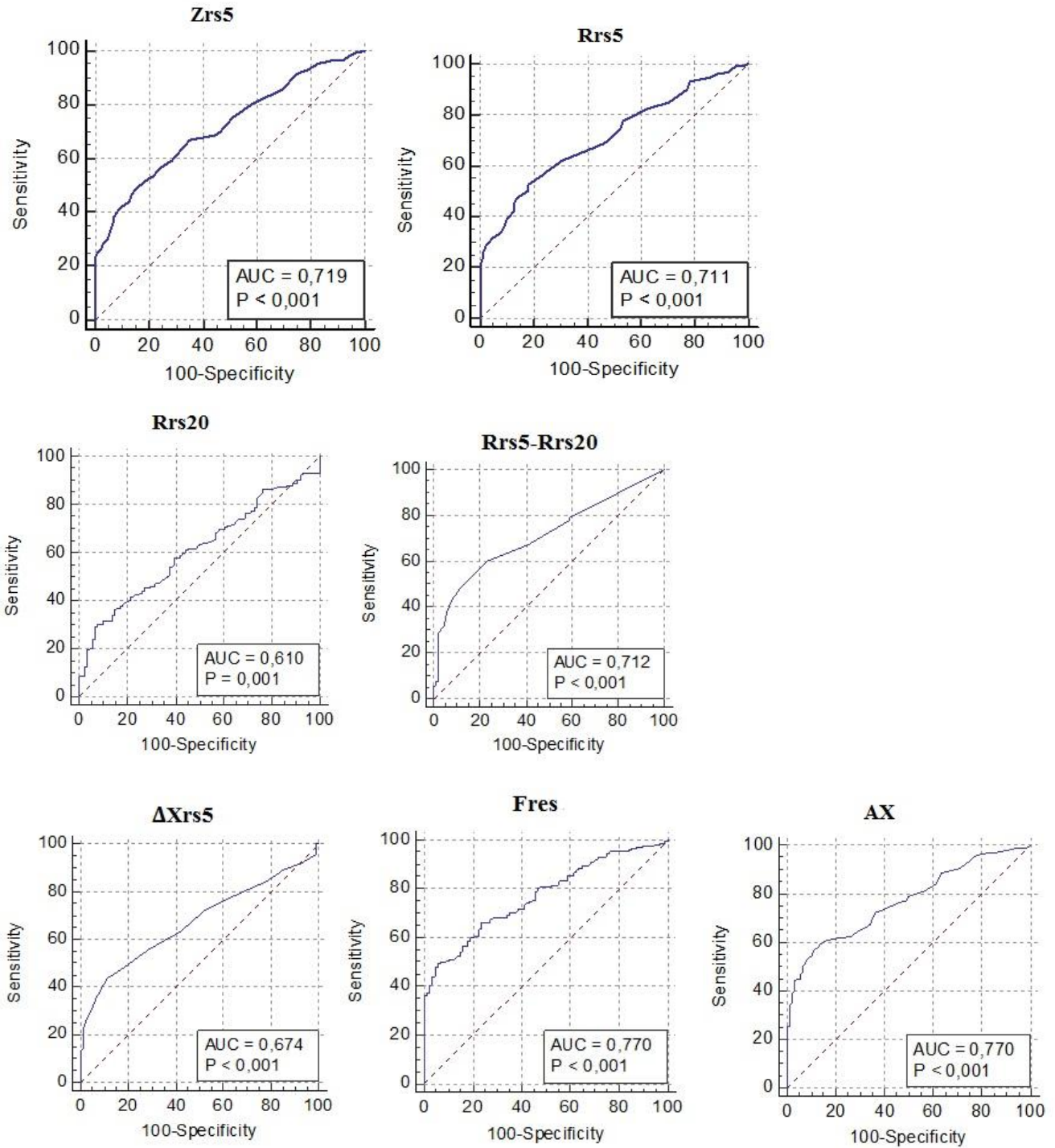


Рисунок 32 – ROC-кривые диагностической чувствительности и специфичности параметров ИОС: Zrs5 – общее дыхательное сопротивление на частоте 5 Гц, % должной; Rrs5 – резистивный компонент на частоте 5 Гц, % должной; Rrs20 – резистивный компонент на частоте 20 Гц, % должной; Rrs5-Rrs20 – частотная зависимость резистанса, кПа/(л/с); Δ Xrs5 – отклонение реактивного сопротивления на частоте 5 Гц от должной, кПа/(л/с); Fres – резонансная частота, Гц; AX – площадь реактивного сопротивления, кПа/л.

Таблица 42 – Частота выявления нарушений осцилляторной механики при разной степени обструкции по данным спирометрии, n (%)

Варианты нарушений по данным ИОС	ОФВ ₁ , % должной,				
	>70 n=107	69-60 n=22	59-50 n=49	49-35 n=51	<35 n=11
Норма	74 (69,2)	16 (72,8)	28 (57,2)	17 (33,3)	0 (0)
Центральная обструкция	13 (12,1)	1 (4,5)	0 (0)	1 (2,0)	0 (0)
Периферическая обструкция	1 (0,9)	1 (4,5)	3 (6,1)	7 (13,7)	4 (36,4)
Генерализованная обструкция	19 (17,8)	4 (18,2)	18 (36,7)	26 (51,0)	7 (63,6)

По данным литературы, метод ИОС может успешно применяться для оценки бронхоспазма и реакции на бронхолитик [73, 142, 163]. Сравнили обратимость бронхиальной обструкции методами спирометрии и ИОС. Наблюдалась сопоставимая чувствительность бронходилатационного теста при этих методиках (рисунок 33).

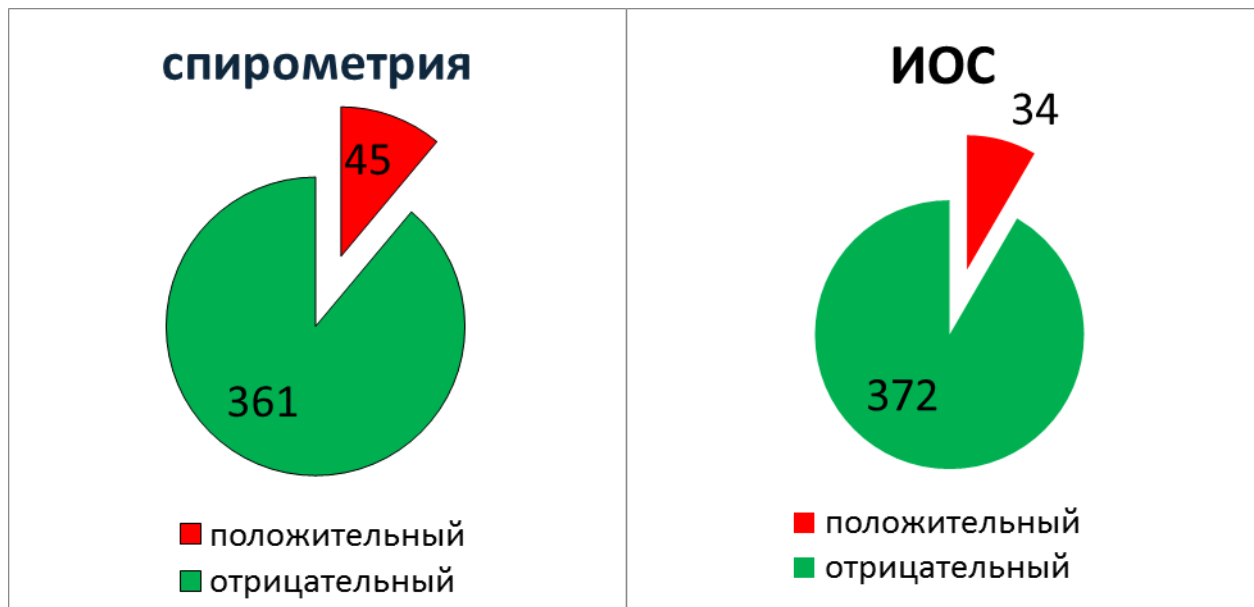


Рисунок 33 – Бронходилатационный тест методами спирометрии и ИОС, n

Проведение бронхолитического теста после операции в раннем послеоперационном периоде классическими методами невозможно, так как выполнение спирометрии и бодиплетизмографии у пациентов с дренажами и послеоперационными болями в области хирургического вмешательства противопоказано [66]. Оценку бронходилатационного теста проводили при спокойном дыхании методом ИОС до операции и через 7-10 дней после хирургического вмешательства. Оценивали положительную реакцию при улучшении резистанса или реактанса на частоте 5 Гц на 40% от исходного, а также, с учетом выявленного нами значительного изменения площади реактанса, при снижении АХ на 50% от исходного значения (рисунок 34). Наиболее чувствительным показателем оказалась площадь реактанса, у большинства пациентов (86%) именно этот показатель, изолированно или в сочетании с реактансом либо резистансом на частоте 5 Гц прореагировал на бронхолитик.

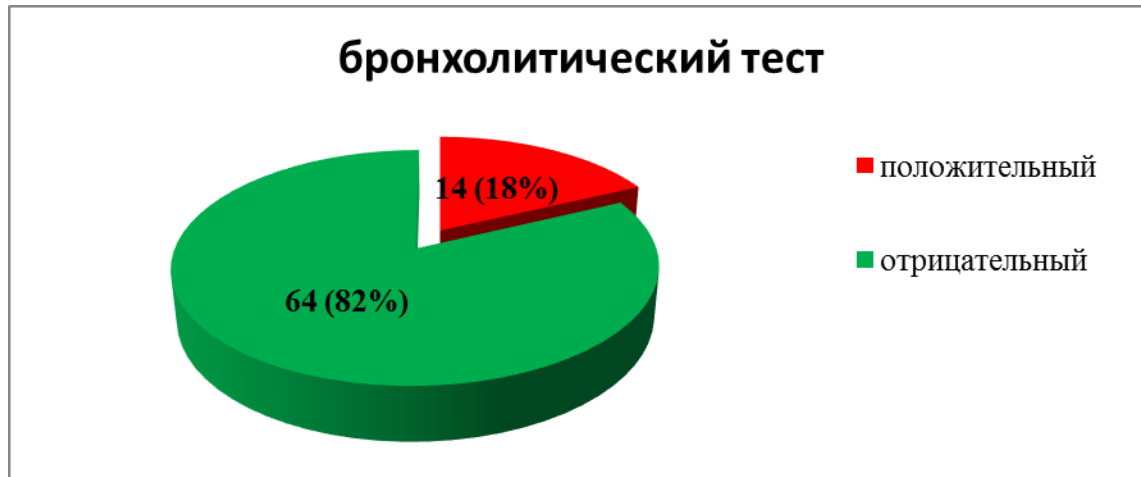


Рисунок 34 – Бронхолитический тест в раннем послеоперационном периоде

С учетом статистически значимого изменения площади реактанса у пациентов с различным объемом оперативного лечения было решено оценивать эффект от бронхолитика после операции по трем параметрам осцилляторной механики: Rrs5, Xrs5, АХ (рисунок 35).

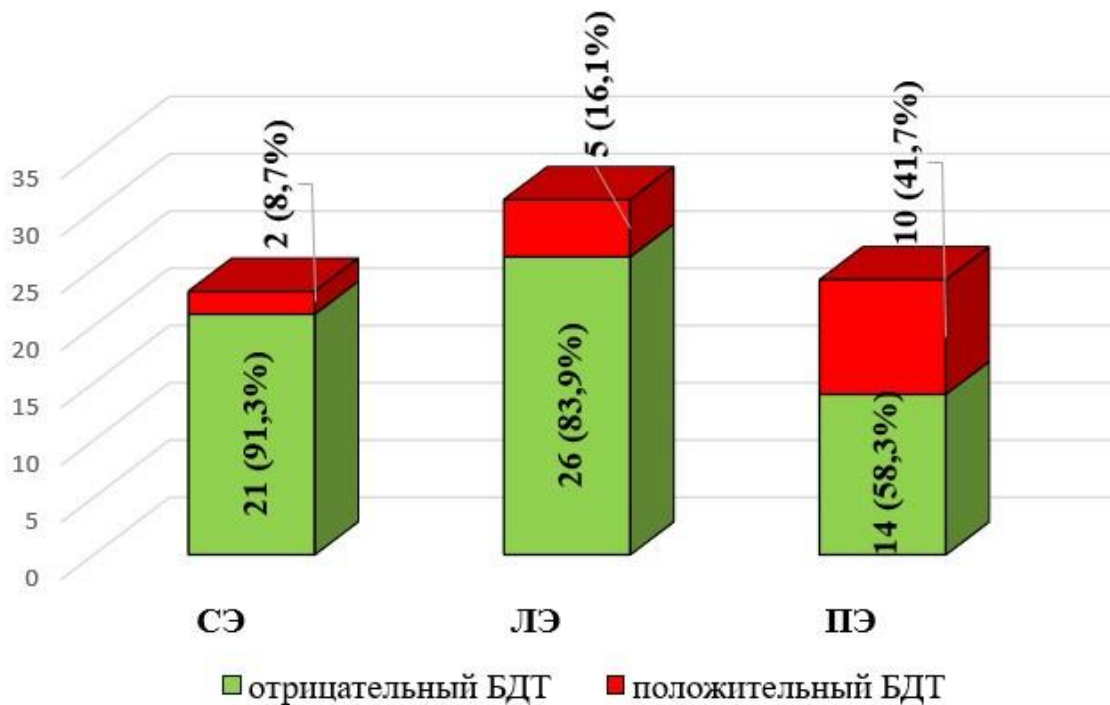


Рисунок 35 – Результаты бронходилатационного теста у пациентов с разным объемом оперативного лечения в раннем послеоперационном периоде.

В 1-й группе бронходилатационный тест после операции оказался положительным у двух человек (8,7%): у одного с нормальными исходными показателями ИОС и у одного с обструкцией. Во второй группе БДТ был положительным у 5 пациентов: у одного с нормальными исходными показателями и у 4 – с исходной обструкцией. Наиболее часто бронхоспазм выявлялся у пациентов после пневмонэктомии (n=10, 41,7%): у 3-х пациентов до оперативного лечения отклонений выявлено не было, у 7-ми обструктивные нарушения были выявлены до операции.

Таким образом, метод ИОС имеет высокую специфичность при всех вариантах нарушений, однако, наибольшую чувствительность и точность показывает при обструктивном варианте с выраженными нарушениями (ОФВ1 менее 70% должной величины). Осцилляторная механика может использоваться для оценки бронхоспазма у больных в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование функции легких у больных ТЛ является важной частью диагностического процесса, помогает в выявлении сопутствующих специфическому процессу нарушений вентиляции, коррекции патогенетической терапии. Основными методами диагностики бронхиальной обструкции, приводящей к инвалидизации больных с активным и ранее перенесенным ТЛ, являются спирометрия или сочетание спирометрии и бодиплетизмографии [20, 53, 59, 148]. Однако, проведение классических легочных тестов представляет сложности у пациентов легочным туберкулезом в связи с трудностями выполнения необходимых дыхательных маневров. Тяжесть основного заболевания, наличие относительных противопоказаний (легочное кровотечение/кровохарканье, установка дренажей, ранний послеоперационный период) приводят к невозможности выполнения дыхательных маневров либо к невозможности интерпретации результатов [44, 66].

Импульсная осциллометрия, выполняемая при спокойном дыхании, активно используется в пульмонологии для выявления обструктивной патологии у больных с неспецифическими заболеваниями легких [39, 47, 137, 150, 151]. Применение метода форсированных осцилляций, модификацией которого является ИОС, у больных туберкулезом [14, 15, 16] повысило частоту выявления обструктивного варианта нарушений вентиляции и улучшило результаты лечения данных больных. Метод импульсной осциллометрии, ранее не применявшийся во фтизиатрии, может помочь в выявлении вентиляционных нарушений у пациентов с ТЛ, которым противопоказано проведение легочных тестов, требующих усилия от пациента. Кроме того, методика предлагает дополнительную информацию об уровне поражения бронхов, эластических свойствах легких и наличии неоднородности вентиляции легких [39, 84, 125, 157, 166].

Изучение литературных источников, анализ опыта применения МФО в Новосибирском научно-исследовательском институте туберкулеза позволили

сформировать цель исследования: усовершенствовать диагностику вентиляционных нарушений у больных ТЛ, используя в комплексе методов исследования механики дыхания импульсную осциллометрию. В соответствии с целью исследования были последовательно решены следующие задачи:

1. Выявить особенности изменений параметров импульсной осциллометрии у больных туберкулезом легких с различными вариантами вентиляционных нарушений, определенных классическими методами механики дыхания.
2. Исследовать взаимосвязь изменений осцилляторной механики дыхания с клинико-лабораторной характеристикой, данными инструментальных и лучевых методов обследования пациентов с туберкулезом легких.
3. Оценить параметры осцилляторной механики в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких.
4. Уточнить место импульсной осциллометрии в комплексной диагностике вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких.

Новизна и практическая значимость исследования определялись поставленными задачами. Работа была выполнена в рамках научного государственного задания «Патофизиологические аспекты оптимизации лечения туберкулеза легких с учетом коморбидности и клинических особенностей специфического процесса» и «Разработка комбинированных методов лечения туберкулеза, вызванного лекарственно устойчивыми возбудителями с использованием новых противотуберкулезных препаратов и инновационных роботизированных и других миниинвазивных хирургических технологий» на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. В исследование включено 406 пациентов туберкулезом легких, обследованных за период с 2015 по 2017 гг. Было проведено сплошное ретроспективное исследование с проспективным набором материала. По результатам выполнения комплексного функционального исследования легких были выделены пять групп вентиляционных паттернов: 1-я - без вентиляционных нарушений (n=88), 2-я – с изолированным повышением ООЛ (n=69), 3-я –

обструктивный (n=211), 4-я – рестриктивный (n=9) и 5-я - смешанный варианты (n=27). В каждой группе определены средние параметры основных показателей и рассмотрены их различия с помощью критерия Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением групп с учетом «эффекта множественных сравнений». Сравнительный анализ резистанса на разных частотах показал наибольшую разницу параметров между группами на частоте 5 Гц, в то время как на частоте 25 Гц различия наблюдались только между 1-й и 3-й группами, а на частоте осцилляций 35 Гц достоверной разницы между группами не наблюдалось. Наибольшие отклонения параметров реактанса на частотах осцилляций от 5 до 35 Гц наблюдались при обструктивном и смешанном вариантах нарушений. При этом изменялись эластические свойства периферических отделов легких.

Изучение осцилляторных характеристик механики дыхания у пациентов с ТЛ показало, что даже при спокойном дыхании у 138 из 249 пациентов (55%) групп 3-й, 4-й и 5-й имеются функционально значимые изменения.

У большинства пациентов с ТЛ, функциональные данные которых в соответствии с алгоритмом АТО/ЕРО трактовались как норма (группы 1 и 2), общее дыхательное сопротивление и его компоненты также находились в пределах нормы. Однако с помощью импульсной осциллометрии у 24 из них (15,3%) были выявлены значимые отклонения. Снижение реактанса, отражающее повышение эластического сопротивления легочной ткани, наблюдалось в единичном случае (0,6%), у остальных 23 пациентов (14,6%) были выявлены осцилляторные признаки обструкции.

Во 2-й группе пациентов с ТЛ и повышенным остаточным объемом легких без изменения спирометрических характеристик наличие дистальной обструкции по данным ИОС подтвердилось в единичных случаях, причина повышения ООЛ в этой группе пациентов требует дальнейшего изучения.

Среди вариантов вентиляционных нарушений согласно алгоритму АТО/ЕРО преобладал обструктивный, который диагностирован у 52,0% обследованных с ТЛ.

Значения дыхательного импеданса и его компонентов достоверно отличались от групп 1 и 2. У четверти обследованных 3-й группы наблюдалось изолированное изменение резистанса (повышение R_{rs} на низких частотах или на всем спектре изученных частот, повышение частотной зависимости), у 1/5 - повышение резистанса сочеталось с изменением реактанса.

Рестриктивный паттерн нарушений вентиляции в соответствии с рекомендациями ведущих мировых сообществ по респираторной медицине был выявлен только у 9 пациентов (2,2%). Эти результаты значительно отличаются от других исследований, где рестриктивную патологию у пациентов с ТЛ выделяли исключительно по данным спирометрии [145, 148]. Параметры резистанса в этой группе не отличались от результатов пациентов без вентиляционных нарушений (группы 1 и 2), но реактанс был статистически значимо ниже.

Смешанный вариант нарушений был выявлен у 7,1% пациентов с ТЛ. Функциональные отклонения в этой группе пациентов были наиболее выраженными. Наблюдались отклонения обоих компонентов дыхательного импеданса. Смешанный вариант статистически значимо отличался по всем осцилляторным параметрам от групп без вентиляционных нарушений, а по характеристикам резистанса (R_{rs5} и $R_{rs5}-R_{rs20}$) - от группы с рестриктивной патологией.

Если суммировать отличия вариантов вентиляционных нарушений по изменению реактанса, то оказалось, что 1 и 2 группы между собой не отличались, но достоверно отличались от всех вариантов с вентиляционными нарушениями по данным КИФВД. В группах с обструктивными и рестриктивными нарушениями по отклонению X_{rs5} и резонансной частоты статистически значимых отличий не было, но по площади реактанса A_X они значительно различались. Наибольшие изменения реактанса были в группе со смешанными нарушениями.

Корреляционный анализ выявил значительную связь между параметрами резистанса и реактанса и бронхиальным сопротивлением по данным

бодиплетизмографии. Характеристики реактанса (F_{res} и A_X) и O_{FV1} также показали сильную взаимосвязь, параметры резистанса – умеренную. С жизненной емкостью легких дыхательный импеданс и его компоненты имели умеренную взаимосвязь, с остаточным объемом – слабую.

Однако в подгруппе пациентов с повышенным ООЛ средние значения основных параметров реактанса (ΔX_{rs5} , F_{res} и A_X) были выше нормы и достоверно отличались от данных подгруппы с «нормальным» ООЛ. При повышении объема «воздушных ловушек» также наблюдалось значительное увеличение параметров реактанса. Повышение площади реактанса A_X более 1 кПа/л у больных с обструктивными нарушениями может быть маркером наличия значимого невентилируемого объема легких и формирования гиперинфляции легких.

При сопоставлении параметров ИОС и легочного газообмена выявлены умеренные взаимосвязи между величиной диффузионной способности легких и осцилляторными характеристиками, отражающими изменения в ацинарной зоне (повышение резистанса на частоте 5Гц и его частотной зависимости, снижение реактанса) и слабую взаимосвязь с повышением сопротивления в центральных отделах дыхательных путей. Выявление осцилляторных признаков неравномерности вентиляции в ацинарной зоне может быть маркером снижения легочного газообмена, что требует направление пациента для исследования диффузионной способности легких.

Была выявлена статистически значимая зависимость изменения дыхательного сопротивления и его компонентов с продолжительностью течения ТЛ и выраженностью клинических симптомов.

У пациентов с ИТ, туберкулемами и КТ, где преобладали ограниченные формы с поражением доли или менее 3 сегментов, чаще выявляли нарушения проходимости центральных дыхательных путей. У пациентов с ДТ осцилляторные нарушения механики дыхания проявлялись признаками нарушения гомогенности

вентиляции в ацинарной зоне. При ФКТ наблюдалось сочетанное поражение центральных и периферических отделов дыхательных путей.

Формирование деструктивных форм туберкулеза и увеличение продолжительности заболевания влияло на общее дыхательное сопротивление как за счет повышения сопротивления трения аппарата вентиляции (повышение резистанса при ухудшении проходимости дыхательных путей), так и за счет изменения эластических свойств легких (снижение реактанса).

Выраженность клинической симптоматики и одышки наиболее тесно была связана с характеристиками ИОС, отражающими неравномерность вентиляции в ацинарной зоне.

Осцилляторные признаки бронхиальной обструкции были связаны с наличием сужения бронхов при эндобронхитах и рубцовых деформациях трахеобронхиального дерева по данным ФБС.

Увеличение суммарного объема специфических изменений и объема распада, определяемых по данным компьютерной томографии, приводило к росту общего дыхательного сопротивления за счет изменений резистанса и реактанса. Наиболее тесные взаимосвязи выявлялись между параметрами ИОС и нарушениями кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии во всем легком на стороне поражения.

Импульсная осциллометрия может быть использована для выявления нарушений проходимости дыхательных путей при спокойном дыхательном режиме в раннем послеоперационном периоде.

Через 7-10 дней после резекций и лобэктомий повышалось эластическое сопротивление аппарата вентиляции (снижение реактанса на частоте 5 Гц), после пневмонэктомий повышалось сопротивление центральных дыхательных путей (повышение резистанса на частоте 20 Гц).

Усиление неравномерности вентиляции в ацинарной зоне (повышение частотной зависимости резистанса) в раннем послеоперационном периоде умеренно взаимосвязано с состоянием капиллярного легочного кровотока, проходимости

дыхательных путей и легочного газообмена до оперативного вмешательства. Повышение эластического сопротивления (снижение реактанса на частоте 5 Гц) имело слабую взаимосвязь с объемом специфического поражения по данным МСКТ. Также ухудшение осцилляторной механики в послеоперационном периоде было связано с наличием ХОБЛ и появлением бронхоспазма.

Метод ИОС у больных ТЛ имеет высокую специфичность при всех вариантах нарушений, однако, наибольшую чувствительность и прогностическую точность показывает при обструктивном варианте с выраженными нарушениями (ОФВ1 менее 70% должной величины). Осцилляторная механика полезна для выявления нарушений проходимости дыхательных путей и оценки их обратимости в раннем послеоперационном периоде.

Полученные в исследовании данные являются первыми результатами использования импульсной осциллометрии при специфическом поражении легких. Метод показал свою информативность у больных туберкулезом легких для выявления выраженных обструктивных нарушений при обычном дыхательном режиме. Требуется дальнейшее накопление данных об характере изменений осцилляторной механики дыхания у больных туберкулезом легких с рестриктивным вариантом нарушений, а также у пациентов с хирургическим этапом лечения туберкулеза легких для выявления возможных противопоказаний к оперативному вмешательству по данным ИОС, прогнозированию послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с туберкулезом легких параметры импульсной осциллометрии статистически значимо коррелируют с показателями спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способностью легких. В спокойном дыхательном режиме обструктивный синдром у больных туберкулезом легких по данным импульсной осциллометрии проявляется повышением резистивного компонента общего дыхательного сопротивления (60,5%), при смешанном варианте вентиляционных нарушений преимущественно наблюдается сочетанное изменение резистивного и реактивного компонентов (70,0%). Изолированное повышение остаточного объема легких у больных туберкулезом легких не ассоциировано с обструкцией дистальных дыхательных путей.

2. Общее дыхательное сопротивление, его резистивный компонент и эластическая часть реактивного компонента повышаются при увеличении объема специфического поражения легочной ткани. У пациентов с объемом деструкции легочной ткани более 5000 мм³ в 3,5 раза увеличивается частота выявления генерализованной обструкции, в 1,6 раз – периферической.

3. В раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких, импульсная осциллометрия позволяет зафиксировать усиление обструкции центральных и дистальных дыхательных путей. Ухудшение вентиляционной способности у оперированных больных коррелирует со снижением легочной перфузии, наличием ХОБЛ, сниженными функциональными характеристиками системы дыхания (ОФВ₁, ДСЛ) до операции, возникновением бронхоспазма в послеоперационном периоде.

4. Импульсная осциллометрия является высокоинформативным методом функциональной диагностики, позволяющим у больных туберкулезом легких в спокойном дыхательном режиме определять наличие и степень обструкции, уровень

поражения бронхиального дерева. Его применение является обоснованным при наличии противопоказаний для применения традиционных методов исследования функции внешнего дыхания, в том числе при оценке течения раннего послеоперационного периода. Наибольшая чувствительность, прогностическая точность положительного и отрицательного результата определена при выраженных обструктивных нарушениях с ОФВ1 менее 70% должной.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение импульсной осциллометрии показано для выявления вентиляционных нарушений при наличии ограничений и противопоказаний к проведению максимальных и форсированных дыхательных маневров (у ослабленных больных с туберкулезом легких, с болевыми ощущениями в грудной клетке и в брюшной полости, с наличием дренажей, легочного кровотечения, в раннем послеоперационном периоде).
2. Перед торакальными операциями импульсную осциллометрию целесообразно включать в протокол предоперационной функциональной оценки системы внешнего дыхания для своевременного выявления и коррекции вентиляционных нарушений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ОФВ1 менее 70% должной величины.
3. Для диагностики вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких при спокойном дыхании наиболее информативными параметрами являются резистивный компонент общего дыхательного сопротивления на частоте 5 и 20 Гц, площадь реактивного компонента АХ. При нормальных значениях Rrs5 и Rrs20 о патологической неравномерности вентиляции в ацинарной зоне свидетельствует повышение частотной зависимости резистанса ($\Delta Rrs5-20$) более должной величины.
4. При выявлении обструктивного синдрома необходимо оценить площадь реактивного компонента общего дыхательного сопротивления АХ, повышение которой более 1 кПа/л является признаком наличия невентилируемого объема легких и формирования гиперинфляции легких.
5. При подборе респираторной терапии следует учитывать уровень поражения бронхиального дерева, эффективность которой целесообразно так же подтверждать функциональной оценкой в динамике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТО – Американское торакальное общество;

БА - бронхиальная астма;

БДТ - бронходилатационный тест;

БПГ – бодиплетизмография;

вгн – верхняя граница нормы;

д.в. - должные величины;

ДП - дыхательные пути;

ДСЛ - диффузионная способность легких;

ДСЛ/АО – трансфер-коэффициент (отношение диффузионной способности легких к альвеолярному объему);

ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких;

ЕРО – Европейское респираторное общество;

ЖЕЛ - жизненная емкость легких;

ЖЕЛвд - жизненная емкость легких вдоха;

ИВЛ - искусственная вентиляция легких;

ИК - индекс курения;

ИОС - метод импульсной осциллометрии;

ИТЛ – инфильтративный туберкулез легких;

КИФВД - комплексное исследование функции внешнего дыхания;

КЛК - капиллярного легочный кровоток;

КТ – кавернозный туберкулез легких;

МБТ - микобактерий туберкулеза;

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость;

МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки;

МОС50 – мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ;

МФО - метод форсированных осцилляций;

нгн - нижняя граница нормы;

ОЕЛ - общая емкость легких;

ΔОЕЛ - невентилируемый объем легких;

ООЛ – остаточный объем легких;

ООЛ/ОЕЛ - доля ООЛ в структуре ОЕЛ;

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду;

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду;

ОФВ₁/ЖЕЛ - индекс Тиффно;

ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Генслера (отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких);

ПТП – противотуберкулезные препараты;

СОС25-75 – средняя объемная скорость при выдохе 25-75% ФЖЕЛ;

ТБД – трахео-бронхиальное дерево;

ТЛ - туберкулез легких;

ФБС – фибробронхоскопия;

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;

ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез легких;

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких;

ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость;

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);

Fres - резонансная частота (частота, при которой эластическое и инерционное сопротивления равны);

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;

mMRC - modified Medical Research Council (шкала одышки);

Rex - аэродинамическое сопротивление на выдохе;

Rin - аэродинамическое сопротивление на вдохе;

Rrs – резистанс, фрикционное сопротивление;

Rrs5, 10, 15, 20, 25, 35 - «резистанс», фрикционное сопротивление при частоте осцилляций 5, 10, 15, 20, 25, 35 Гц;

Rrs5-Rrs20 – абсолютная частотная зависимость резистанса;

$(Rrs5-Rrs20)/Rrs5$ – относительная частотная зависимость резистанса;

Rtot - общее бронхиальное сопротивление;

SD – стандартное отклонение;

Xrs - реактанс или реактивное сопротивление;

Xrs5 – реактанс на частоте 5 Гц;

ΔX_{rs5} - разница между полученным X_5 и должным X_5 ;

$X_{rs5, 10, 15, 20, 25, 35}$ - «реактанс», включающий в себя эластическое и инерционное сопротивление при частоте 5, 10, 15, 20, 25, 35 Гц;

Z_{rs} - «дыхательный импеданс», общее дыхательное сопротивление респираторной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багишева, Н. В. ХОБЛ И ТУБЕРКУЛЕЗ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ? / Н.В. Багишева, А.В. Мордык, Д.И. Мордык // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - №14(1.1). - С. 135-140. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14070>
2. Барканова, О.Н. Современный лекарственно-устойчивый туберкулез легких / О.Н. Барканова, С.Г. Гагарина, А.А. Калуженина, Н.Л. Попкова//Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.1, №65. – С. 23-25
3. Богданец, А.И. Послеоперационные дыхательные расстройства: новые методы функциональной диагностики и респираторной терапии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.37 / Александр Игоревич Богданец – Петрозаводск, 2006. – 131 с.
4. Васильева, И.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов //Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №5. – С. 7-16
5. Великая, О. В. Скрининговое исследование функции внешнего дыхания у больных туберкулёзом лёгких / О.В. Великая, А.С. Руснак // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. –Т.11, №2 - С.455-458
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. 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.

8. Галкин, В.Б. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В.Б. Галкин, С.А. Стерликов, Г.С. Баласанянц, П.К. Яблонский // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - Т. 95, № 3. - С. 5-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12

9. Гржибовский, А.М. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и Здравоохранение – 2017. - №1. - С. 7-36

10. Жукова, Е.М. Современные подходы к лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом / Е.М. Жукова, В.А. Краснов // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т.11, №6. – С. 204-206

11. Жукова, Е.М. Влияние ведущих специфических и неспецифических факторов на развитие бронхообструкции у больных туберкулезом органов дыхания / Е.М. Жукова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №5. – С. 72-74

12. Жукова, Е.М. Оптимизация лечения больных туберкулезом легких / Е.М. Жукова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - Т.88, №4. – С.143-144

13. Жукова, Е.М. Роль специфических и неспецифических факторов в формировании бронхиальной обструкции при туберкулезе / Е.М. Жукова // Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики / Материалы симпозиума с международным участием. – 2015. –С. 106-108

14. Жукова, Е.М. Совершенствование диагностики и лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом: дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.26 / Жукова Елена Михайловна. – СПб., 2009. – 317 с.

15. Жукова, Е.М. Комплексное изучение состояния бронхиальной проходимости у больных активным туберкулезом легких до и по завершении стационарного лечения / Е.М. Жукова, В.А. Краснов, Л.Г. Вохминова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №8. - С. 32-37

16. Жукова, Е.М. Метод форсированных осцилляций в диагностике вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких / Е.М. Жукова, В.А. Краснов, Л.Г. Вохминова // Главный врач Юга России. – 2019. – Т.5, №69. – С. 13-16
17. Каменева, М.Ю. Методологические аспекты применения легочных функциональных тестов / М.Ю. Каменева // Медицинский алфавит. – 2017. – Т.2, №22. – С.26-31
18. Каменева, М.Ю. Нарушения механики дыхания и легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.25 / Каменева Марина Юрьевна. - СПб., 2016. – 333 с.
19. 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. - №05 (59). – С.136-141. - DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.59.032>
20. Кирюхина, Л.Д. Функциональные нарушения внешнего дыхания у больных с туберкулёмой лёгких / Л.Д. Кирюхина, П.В. Гаврилов, О.А. Тамм, И.Б. Савин, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т.90, №1. – С. 28-31
21. Кирюхина, Л.Д. Стандартизация спирометрии: что нового в обновлении 2019 года. Часть 1. / Л.Д. Кирюхина, П.В. Стручков // Медицинский алфавит. – 2020. - №9. – с. 9-14. - DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-9-9-14>
22. Кирюхина, Л.Д. Диагностика нарушений механических свойств аппарата вентиляции у больных хроническими заболеваниями легких методом импульсной осциллометрии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Кирюхина Лариса Дмитриевна. – СПб., 2003. – 157 с.
23. Краснов, В.И. Метод форсированных осцилляций в выявлении бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких / В.И. Краснов, Е.М.

Жукова, Л.Г. Вохминова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – Т.82, №12. – С. 29-31

24. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. / под ред. О. И. Савушкиной, А. В. Черняка. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2017. – 192с.

25. 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, О.П. Ищенко, И.А. Соловьева // Архивъ внутренней медицины. – 2019. - №9 (3). – С.213-221. - DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221

26. Лукина, О.Ф. Импульсная осциллометрия в оценке нарушений дыхания у детей с хроническими заболеваниями легких / О.Ф. Лукина, А.М. Фастовская, М.А. Хан и др. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. - Т.2, № 3. – С. 24-28

27. Лушникова, А.В. Туберкулёз лёгких и ХОБЛ / А.В. Лушникова, О.В. Великая //Современные проблемы науки и образования. - 2013. - №6. - URL: <http://science-education.ru/113-11263>.

28. Мордык, А.В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и отдельных вариантов заболевания среди впервые выявленных больных туберкулезом / А.В. Мордык, Н.В. Багишева, О.Г. Иванова и др. // Медицинский альманах. – 2017. - №4 (49). – С. 120-123

29. Мордык, А.В. Курение, хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: составляющие проблемы: монография / А.В. Мордык, Н.В. Багишева, М.В. Вершинина – Омск, 2018. – 126 с.

30. Московская декларация по ликвидации туберкулеза [Электронный ресурс] // Первая Глобальная Министерская Конференция ВОЗ ликвидировать туберкулез в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход / Москва, Российская Федерация, 16-17 ноября 2017 – Режим доступа:

<https://www.who.int/news-room/detail/26-09-2018-world-leaders-commit-to-bold-targets--and-urgent-action-to-end-tb>

31. Нефедов, В.Б. Функция легких у больных инфильтративным туберкулезом легких / В.Б. Нефедов, Е.А. Шергина, Л.А. Попова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. - Т.84, №8. – С.44-46

32. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24. - DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24

33. Нечаева, О.Б. Туберкулез в России [Электронный ресурс] / О.Б. Нечаева // 2019. - URL: mednet.ru/images/materials/СМТ/tuberkulez-2019.pdf

34. Отс, О.Н. Нарушения респираторной функции легких у больных с посттуберкулезными изменениями / О.Н. Отс, М.И. Чушкин, П.В. Стручков // Пульмонология. – 2017. – Т.27, №3. – С. 656–663. - DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-656-663

35. 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.

36. Попов, С.А. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.А. Попов, Т.П. Сабгайда, Т.С. Радина // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2018. - Т. 96, № 7. - С. 25-32. - DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32

37. Попова, Л.А. Изменение вентиляционной и газообменной функции легких в результате эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных с рецидивом фиброзно-кавернозного туберкулеза после резекции легкого / Л.А. Попова, Е.А. Шергина, Т.Р. Багдасарян, И.Ю. Шабалина, М.И. Чушкин, Н.Л. Карпина // Медицинский алфавит. – 2019. - Т.3, № 29 (404). – С. 8-15

38. 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.

39. Савушкина, О.И. Применение импульсной осциллометрии в клинической практике / О.И. Савушкина, А.В. Черняк // Практическая пульмонология. – 2015. - №1. – С.38-42

40. Савушкина, О.И. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа / О.И. Савушкина, А.В. Черняк, М.Ю. Каменева, Е.В. Крюков, А.А. Зайцев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. - №67 – С.8-16. - DOI: 10.12737/article_5a9f258fe6d932.79474351

41. Степанян, И. Э. Нарушение бронхиальной проходимости у больных туберкулезом лёгких / И.Э. Степанян // Туберкулез и болезни лёгких. - 2013. Т.91, №4. - С. 6-11

42. Сюракшина, М.В. Функциональная характеристика течения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Мария Викторовна Сюракшина – Москва, 2008. – 123 с.

43. 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.Д. Медвинский и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2019. - Т. 97, №12. – С. 64-66

44. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н. Ф. Берестень, В. А. Сандрикова, С. И. Федоровой. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. -784с.

45. Черная, Н.Л. Диагностика ранних нарушений функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой по данным импульсной осциллометрии / Н.Л. Черная, О.В. Фомина, И.В. Иванова// Пульмонология. - 2007. - №4. - С. 62-68.

46. Черников, А.Ю. Особенности течения туберкулёза у больных ХОБЛ / А.Ю. Черников, Л.Г. Землянских // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т.90, №1. – С.37-40
47. Черняк, А.В. Функциональные методы диагностики патологии мелких дыхательных путей / А.В. Черняк // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. - №1. – С.36-41.
48. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии [Электронный ресурс] / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова // Пульмонология. – 2014. - №6. – С.11-23. – Режим доступа: <http://journal.pulmonology.ru>
49. Чушкин, М.И. Тест с шестиминутной ходьбой и его корреляция с качеством жизни, функцией внешнего дыхания / М.И. Чушкин, О.Н. Отс, С.Ю. Мандрыкин и др. // Пульмонология. - 2013. - № 2. – С. 69-73
50. Шилова, М.В. Смертность населения и больных туберкулезом от туберкулеза и других причин и факторы, оказывающие влияние на ее уровень / М.В. Шилова // Инфекционные болезни - 2015. - Спецвыпуск № 1 – С. 32-37.
51. Шилова, М.В. Заболеваемость туберкулезом населения Российской Федерации / М.В. Шилова // Медицинский алфавит. - 2019. - Т.1, № 15 (390). – С. 7-18. - DOI: 10.33667/2078–5631–2019–1–15(390)-7–18
52. Шишкин, О.И. Использование метода форсированных осцилляций для оценки функции дыхания в анестезиологической практике / О.И. Шишкин, А.И. Богданец, Э.К. Зильбер, Ю.В. Ерофеевская // Пульмонология. – 2009. - №2. – С.56-59.
53. Шмелев, Е.И. Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы / Е.И. Шмелев, Г.М. Куклина, М.А. Якимова и др. // Пульмонология. – 2010. - №5. – С.38-40

54. Шпрыков, А.С. Клиника и эффективность лечения туберкулёза и бактериальных заболеваний легких в условиях хронической табачной интоксикации: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.16, 14.01.25 / Александр Сергеевич Шпрыков. – Москва, 2011. – 313 с.

55. Шпрыков, А.С. Клинические особенности туберкулеза легких у курящих больных / А.С. Шпрыков // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 9. — С. 24–28.

56. Щербакова, Г.В. Эволюция бронхообструктивного синдрома у больных активным туберкулезом органов дыхания: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / Галина Владимировна Щербакова. – Москва, 2008. – 99 с.

57. Эргешов, А.Э. Туберкулёз с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза в Российской Федерации [Электронный ресурс] / А.Э. Эргешов, В.В. Пунга, Л.И. Русакова, С.А. Стерликов, М.А. Якимова, Т.В. Измайлова // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, №2-3. – С. 314-319. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-314-319>.

58. Яблонский, П.К. Табакокурение и туберкулез / П.К. Яблонский, О.А. Суховская // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 12. — С. 51–56.

59. Якимова, М.А. Распространенность хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у больных туберкулезом легких и возможности диагностики ХНЗЛ у больных туберкулезом легких в регионах / М.А. Якимова, Г.М. Куклина, Е.И. Шмелев и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. -№5. – С.250-251.

60. Яушев, М.Ф. Возможности коррекции бронхиальной обструкции больных туберкулезом легких с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов / М.Ф. Яушев // Практическая медицина. – 2010. - №1 (20). – С.115-118.

61. Akamatsu, T. Forced oscillation technique as a predictor of FEV1 improvement in asthma / T. Akamatsu, T. Shirai, Y. Shimoda // Respiratory Physiology &

Neurobiology. – 2017. - №236. – P. 78–83. – DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2016.11.013>

62. Akkara, S.A. Pulmonary tuberculosis: the day after / S.A. Akkara, A.D. Shah, M. Adalja, A.G. Akkara, A. Rathi, D.N. Shah // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2013. - № 17 (6). – P. 810–813. - DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0317>

63. Allwood, B.W. Obstructive pulmonary disease in patients with previous tuberculosis: Pathophysiology of a community-based cohort / B.W. Allwood, R. Gillespie, M. Galperin-Aizenberg et al. // *S. Afr. Med. J.* – 2017. - Vol.107, №5. – P. 440-445. - DOI:10.7196/SAMJ.2017.v107i5.12118

64. Allwood, B.W. A Systematic Review of the Association between Pulmonary Tuberculosis and the Development of Chronic Airflow Obstruction in Adults / B.W. Allwood, L. Myer, E.D. Bateman // *Respiration.* - 2013. - №86. – P.76–85. - DOI: 10.1159/000350917

65. Amaral, A. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results / A. Amaral, S. Coton, B. Kato et al. // *Eur. Respir. J.* – 2015. - №46 (4). - P.1104–1112. - DOI: 10.1183/13993003.02325-2014.

66. ATS/ERS Standardization of Spirometry 2019 Update: An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement [Электронный ресурс]. – B.L. Graham, I. Steenbruggen, M.R. Miller, I.Z. Barjaktarevic et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 2019. – Oct. 15. – Vol. 200, Iss. 8. - pp e70–e88. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST> - DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST

67. ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing. Standardisation of spirometry / M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, et al. // *Eur. Respir. J.* - 2005. - Vol. 26, №2. - P. 319–338. - DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>

68. Badia, J.R. Forced oscillation measurements do not affect upper airway muscle tone or sleep in clinical studies / J.R. Badia, R. Farre, J. Rigau, M.E. Uribe, D. Navajas, J.M. Montserrat // *Eur. Respir. J.* - 2001. – №18. – P. 335–339
69. Baig, I. Post-tuberculous chronic obstructive pulmonary disease / I. Baig, W. Saeed, K. Khalil // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2010. - № 20 (8). – P. 542-544
70. Bates, M.N. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis / M.N. Bates, A. Khalakdina, M. Pai, L. Chang // *Arch. Intern. Med.* - 2007. - № 167. - P. 335-342.
71. Bates, M. Tuberculosis Comorbidity with Communicable and Noncommunicable Diseases / M. Bates, B. J. Marais, A. Zumla // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2015. - Feb 6. - №5 (11). – P. a017889. - DOI:10.1101/cshperspect.a017889.
72. Bickel, S. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications / S. Bickel, J. Popler, B. Lesnick, N. Eid // *Chest.* – 2014. - №146 (3). – P. 841-847. - DOI: 10.1378/chest.13-1875.
73. Brashier, B. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system / B. Brashier, S. Salvi // *Breathe.* – 2015. – Vol. 11, №1. – P. 57-65. - DOI: 10.1183/20734735.020514
74. Byrne, A. L. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. / A.L. Byrne, B.J. Marais, C.D. Mitnick, L. Lecca // *Int. J. Infect. Dis.* - 2015. - №32. - P. 138-146.
75. Chakrabarti, B. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease / B. Chakrabarti, P. Calverley, P. Davies // *International Journal of COPD.* – 2007. - №2 (3). – P. 263–272
76. Choi, Ch.-J. The Definition of Past Tuberculosis Affects the Magnitude of Association between Pulmonary Tuberculosis and Respiratory Dysfunction: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2012 / Ch.-J. Choi, W.-S. Choi,

S.-Y. Lee, K.-S. Kim // J. Korean Med. Sci. – 2017. - №32. - P. 789-795. - DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.5.789>

77. Chung, K-P. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis / K-P. Chung, J-Y. Chen, Ch-H. Lee // CLINICS – 2011. - №66 (4). – P.549-556. - DOI:10.1590/S1807-59322011000400005

78. Chushkin, M. The factors associated to pulmonary impairment in patients with treated tuberculosis (Abstract Number: 2023) / M. Chushkin, V. Aksenova, E. Bogorodskaya et al. // European Respiratory Journal. – 2012. - №40 (Suppl 56). – P. 2614.

79. Chushkin, M. Pulmonary function before and early after endobronchial valve placement in patients with chronic cavitary tuberculosis / M. Chushkin, L. Popova, E. Shergina, et al. // European Respiratory Journal, Supplement. – 2019. – Vol.54, № S63. – P. PA3151

80. Chushkin, M.I. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? [Электронный ресурс] / M.I. Chushkin, O.N. Ots // J. Bras. Pneumol. – 2017. – Vol.43, №1. – P.38-43. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000053>

81. Da Costa, G.M. Respiratory Impedance and Response to Salbutamol in Healthy Individuals and Patients with COPD / G.M. da Costa, A. Faria, A. di Mango, A. Lopes, P.de Melo // Respiration. – 2014. - №88. - P. 101–111. - DOI: 10.1159/000362691

82. Davies, P.D.O. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis / P.D.O. Davies, W.W. Yewb, D. Gangulyc, et al. // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 2006. - №100. – P.291—298

83. Dellacà, R.L. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique / R.L. Dellacà, P. Santus, A. Aliverti, et al. // Eur. Respir. J. – 2004. - №23. – P. 232– 240

84. Desiraju, K. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing / K. Desiraju, A. Agrawal // Lung India. – 2016. – Vol.33, №4. – P. 410–416. - DOI: 10.4103/0970-2113.184875

85. Di Mango, A. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: Detection by forced oscillation technique / A. di Mango, A. Lopes, J. Jansen, P. Melo // *Respiratory Medicine*. – 2006. - №100. – P. 399–410
86. Di Naso, F.C. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae / F.C. di Naso, J.S. Pereira, S.J.B. Schuh, G. Unis // *Rev. Port. Pneumol.* – 2011. –Vol.17, №5. – P. 216-221
87. Downie, S. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation / S. Downie, S. Salome, S. Verbanck, et al. // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62, №8. – P. 684-689. - DOI: 10.1136/thx.2006.069682.
88. Downie, S.R. Effect of methacholine on peripheral lung mechanics and ventilation heterogeneity in asthma / S.R. Downie, C.M. Salome, S. Verbanck, et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2013. - №114. – P. 770-777.
89. Dudnyk, A. Initial airflow obstruction in new cases of pulmonary tuberculosis: complication, comorbidity or missed? / A. Dudnyk, S. Blyzniuk, O. Pavelchuk, et al. // *Indian Journal of Tuberculosis*. – 2018. - №65 (1) - P. 63-69 – DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2017.03.005>
90. Farré, R. Evaluation of a Simplified Oscillation Technique for Assessing Airway Obstruction in Sleep Apnoea / R. Farré, J. Rigau, J. Montserrat, et al. // *Eur. Respir. J.* – 2001. - №17 (3). - P. 456-61. - DOI: 10.1183/09031936.01.17304560.
91. Franke, K-J. Removal of the Tracheal Tube after Prolonged Mechanical Ventilation: Assessment of Risk by Oscillatory Impedance / K-J. Franke, G. Nilius, S. Morgenstern, K-H. Ruhle // *Respiration*. – 2011. - №81. – P. 118–123. - DOI: 10.1159/000314073
92. Frantz, S. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD / S. Frantz, U. Nihlen, M. Dencker, et al. // *Respiratory Medicine*. – 2012. - №106. – P. 1116-1123

93. Fujii, M. Inspiratory resonant frequency of forced oscillation technique as a predictor of the composite physiologic index in interstitial lung disease / M. Fujii, T. Shirai, K. Mori, et al. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2015. - №207. – P.22–27
94. Fujiwara, K. Preoperative lung function tests using impulse oscillometry. [Article in Japanese] / K. Fujiwara // *Masui.* – 2010. – Vol. 59, №2. – P. 169-178.
95. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
96. Global tuberculosis report 2018. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1&ua=1>
97. Global tuberculosis report 2019. [Электронный ресурс] // Режим доступа: Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
98. Goldman, M. Clinical Application of Forced Oscillation [Электронный ресурс] / M. Goldman // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* – 2001. - №14. – P. 341–350. - DOI:10.1006/pupt.2001.0310, Режим доступа: <http://www.idealibrary.com>.
99. Goldman, M.D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function / M.D. Goldman, C. Saadeh, D. Ross // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2005. - №148. – P.179–194
100. Hafez, M. Forced oscillometry track sites of airway obstruction in bronchial Asthma / M. Hafez, S. Abu-Bakr, A. Mohamed // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2015. - №115. - P.28-32
101. Handa, H. Assessment of central airway obstruction using impulse oscillometry / H. Handa, J. Huang, S.Murgu // *Respiratory Care.* – 2014. – Vol. 59, №2. – P. 231-240

102. Hellinckx, J. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography / J. Hellinckx, M. Cauberghs, K. Boeck, M. Demedts // *Eur. Respir. J.* – 2001. - №18. - P.564–570

103. Hnizdo, E. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. / E. Hnizdo, T. Singh, G. Churchyard // *Thorax.* - 2000. - №55. - P.32-38.

104. Inghammar, M. COPD and the risk of tuberculosis – a population-based cohort study / M. Inghammar, A. Ekblom, G. Engström, et al. // *PLoS One* – 2010. - №5 (4): e10138. - P. 101-138.– DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010138>

105. Inghammar, M. Impaired pulmonary function and the risk of tuberculosis: a population-based cohort study [Электронный ресурс] / M. Inghammar, C.G. Löfdahl, N. Winqvist, et al. // *Eur. Respir. J.* – 2011. –Vol. 37, №5. – P. 1285-1287. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/09031936.00091110>

106. International standards for Tuberculosis Care, 3rd edition. - 2014. [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf2014

107. Jarenbäck, L. Bronchodilator response of advanced lung function parameters depending on COPD severity / L. Jarenbäck, G. Eriksson, S. Peterson, et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. - №11. – P. 2939–2950. - DOI: 10.2147/COPD.S111573

108. Jordan, T. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction / T. Jordan, E. Spencer, P. Davies // *Respirology.* – 2010. - №15. – P. 623–628. - DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01749.x

109. Jung, J.-W. Pulmonary Impairment in Tuberculosis Survivors: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012 / J.-W. Jung, J.-C. Choi, J.-W. Shin, et al. [Электронный ресурс] // *PLoS ONE.* – 2015. – Режим доступа: *PLoS ONE* 10(10): e0141230. doi:10.1371/journal.pone.0141230

110. Kaczka, D. Oscillation mechanics of the respiratory system: applications to lung disease / D. Kaczka, R. Dellacá // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* – 2011. – Vol. 39, №4. – P.337–359.

111. Kanda, Sh. Evaluation of Respiratory Impedance in Asthma and COPD by an Impulse Oscillation System / Sh. Kanda, K. Fujimoto, Y. Komatsu // *Inter. Med.* – 2010. - №49. – P. 23-30. - DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2191

112. Kiryukhina, L. Preoperative functional status in patients with lung tuberculosis before pneumonectomy. / L. Kiryukhina, P. Gavrilov, I. Savin, et al. // *European respiratory journal.* – 2014. – Vol. 44, №S58. – P. 2669

113. Kiryukhina, L. Severe airflow limitation with some reversibility - asthma or chronic obstructive pulmonary disease, how to detect? / L. Kiryukhina, E. Aganezova, E. Zilber // *Abstract books 3rd International Workshop on Lung Health. Asthma & COPD: converging or diverging chronicity.* – 2016. – DOI: http://www.lung-health.org/2016/wp-content/uploads/2016/01/ABSTRACT_BOOK.pdf

114. Kjellberg, S. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction / S. Kjellberg, B.K. Houltz, O. Zetterstrom, et al. // *Respiratory Medicine.* – 2016. - №117. – P. 92-102

115. Knihtilä, H. Preschool oscillometry and lung function at adolescence in asthmatic children / H. Knihtilä, A. Kotaniemi-Syrjänen, M.J. Mäkelä // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, №12. – P. 1205-13. - DOI: 10.1002/ppul.23188.

116. Komarow, H.D. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children / H.D. Komarow, I.A. Myles, A. Uzzaman, et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2011. - №106. – P.191–199.

117. Kuzukawa, Y. A Perioperative Evaluation of Respiratory Mechanics Using the Forced Oscillation Technique / Y. Kuzukawa, J. Nakahira, S. Sawai, T. Minami // *Anesth. Analg.* – 2015. - №121. – P. 202–206

118. Lam K-B. Prior TB, Smoking, and Airflow Obstruction: A Cross-Sectional Analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study / K-B. Lam, Ch. Jiang, R. Jordan, et al. // *Chest.* – 2010. - Vol. 137, №3. – P. 593–600. - DOI: 10.1378/chest.09-1435

119. Lee, C.-H. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: A nationwide cohort study / C.-H. Lee, M.-C. Lee, C.-C. Shu, et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2013. - №13. – P. 194. - DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-194>

120. Lee, S. The Risk of Obstructive Lung Disease by Previous Pulmonary Tuberculosis in a Country with Intermediate Burden of Tuberculosis / S. Lee, Y. Kim, D.-S. Kim// *J. Korean. Med. Sci.* – 2011. - №26. – P. 268-273. - DOI: 10.3346/jkms.2011.26.2.268

121. Li, Y. Application of impulse oscillometry and bronchialdilation test for analysis in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Электронный ресурс] / Y. Li, Y. Chen, P. Wang // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. - №8 (1).- P. 1271-1275/ - Режим доступа: www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0002365

122. Lönnroth, K. Tuberculosis control and elimination 2010–50: Cure, care, and social development / K. Lönnroth, K. Castro, J.M. Chakaya, et al. // *Lancet.* - 2010. - №375. – P. 1814–1829.

123. Lönnroth, K. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries / K. Lönnroth, G. Migliori, I. Abubakar et al. // *Eur. Respir. J.* – 2015. - №45. – P. 928–952. - DOI: 10.1183/09031936.00214014

124. Maes, H. Estimation of respiratory impedance at low frequencies during spontaneous breathing using the forced oscillation technique / H. Maes, G. Vandersteen, C. Ionescu // 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Chicago, IL. – 2014. - P. 3410-3413. - DOI: 10.1109/EMBC.2014.6944355.

125. Manoharan, A. Assessment of Spirometry and Impulse Oscillometry in Relation to Asthma Control / A. Manoharan, W. Anderson, J. Lipworth, B. Lipworth // *Lung*. – 2015. - №193. – P. 47–51. - DOI 10.1007/s00408-014-9674-6

126. Manoharan, A. Effects of formoterol or salmeterol on impulse oscillometry in patients with persistent asthma / A. Manoharan, A. von Wilamowitz-Moellendorff, A. Morrison, B. Lipworth // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2016. – Vol. 37, №3. – P. 727-733. - DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.012.

127. Marotta, A. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma / A. Marotta, M.D. Klinnert, M.R. Price, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2003. – Vol. 112, №2. - P. 317-322. - DOI: 10.1067/mai.2003.1627

128. Masato, F. Inspiratory resonant frequency of forced oscillation technique as a predictor of the composite physiologic index in interstitial lung disease / F. Masato, Sh. Toshihiro, M. Kazutaka, et al. // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. - 2015. - №207. – P. 22–27

129. Mattila, T. Tuberculosis, Airway Obstruction and Mortality in a Finnish Population [Электронный ресурс] / T. Mattila, M. Heliövaara, H. Rissanen, et al. // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. - 2016. - №14 (2). - P. 143-149. -DOI:10.1080/15412555.2016.1250253. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2016.1250253>

130. Meghji, J. A Systematic Review of the Prevalence and Pattern of Imaging Defined Post-TB Lung Disease / J. Meghji, H. Simpson, S.B. Squire, K. Mortimer // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol.11, №8. - e0161176. - DOI: 10.1371/journal.pone.0161176

131. Menezes, A.M. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America [Электронный ресурс] / A.M. Menezes, P.C. Hallal, R. Perez-Padilla, et al. // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30, №6. – P.1180-1185. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>

132. Migliori, G.B. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update [Электронный ресурс] / G.B. Migliori, G. Sotgiu, S. Rosales-Klintz, et al. // *Eur. Respir. J.* – 2018. - №51. 1702678. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/13993003.02678-2017>.

133. Mikamo, M. Predictors of expiratory flow limitation measured by forced oscillation technique in COPD / M. Mikamo, T. Shirai, K. Mori, et al. // *BMC Pulm. Med.* – 2014. - №14. – P. 23. – DOI: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/23>

134. Mori, K. Respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in combined pulmonary fibrosis and emphysema /K. Mori, T. Shirai, M. Mikamo, et al. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2013. - №185. – P. 235–240

135. Muñoz-Torrico, M. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? [Электронный ресурс] / M. Muñoz-Torrico, A. Rendon, R. Centis // *J. Bras. Pneumol.* – 2016. – Vol.42, №5. – P.374-385. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>

136. Naglaa, B.A. Role of IOS in evaluation of patients with interstitial lung diseases / B.A. Naglaa, E. Kamal // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* – 2016. - №65. – P. 791–795

137. Nakagawa, M. Effect of increasing respiratory rate on airway resistance and reactance in COPD patients / M. Nakagawa, N. Hattori, Y. Haruta, et al. // *Respirology.* – 2015. - №20. – P. 87–94. - DOI: [10.1111/resp.12387](https://doi.org/10.1111/resp.12387)

138. Nakano, S. The Effects of Endotracheal Tube and i-gel® Supraglottic Airway Device on Respiratory Impedance: A Prospective Observational Study / S. Nakano, J. Nakahira, Y. Kuzukawa // *Anesth. Pain Med.* – 2017. – Vol. 7, №1. – P. e42964. - DOI: [10.5812/aapm.42964](https://doi.org/10.5812/aapm.42964)

139. Nakano, S. Perioperative evaluation of respiratory impedance using the forced oscillation technique: a prospective observational study / S. Nakano, J. Nakahira, T. Sawaiet, et al. // *BMC Anesthesiology.* – 2016. - №16 (1). – P. 32. - DOI [10.1186/s12871-016-0197-y](https://doi.org/10.1186/s12871-016-0197-y)

140. Ochman, M. The usefulness of the Impulse Oscillometry System (IOS) in graft function monitoring in lung transplant recipients / M. Ochman, J. Wojarski, A. Wiórek, et al. // *Transplantation Proceedings*. – 2018. – Vol. 50, №7. – P. 2070-2074. - DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.12.060.

141. Oostveen, E. Respiratory impedance in healthy subjects: baseline values and bronchodilator response / E. Oostveen, K. Boda, C.P. van der Grinten, et al. // *Eur. Respir. J.* – 2013. - №42. - P. 1513–1523. - DOI: 10.1183/09031936.00126212

142. 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 al. // *Eur. Respir. J.* – 2003. - №22. – P. 1026–1041.

143. Oppenheimer, B. Distal airway dysfunction in obese subjects corrects after bariatric surgery / B. Oppenheimer, R. Macht, R. Goldring // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. - 2012. - №8. – P. 582–589.

144. Osman, R.K. Chronic respiratory disease in adults treated for tuberculosis in Khartoum, Sudan / R.K. Osman, K. Mortimer, G. Bjune, A.I. Sony // *Public Health Action*. – 2016. - №6 (3). P. 199-204.

145. Panda, A. Correlation of chest computed tomography findings with dyspnea and lung functions in posttubercular sequelae [Электронный ресурс] / A. Panda, A.S. Bhalla, R. Sharma, et al. // *Lung India*. – 2016. - №33. – P. 592-599. – Режим доступа: <http://www.lungindia.com> on December 30, 2018

146. Paredi, P. Comparison of inspiratory and expiratory resistance and reactance inpatients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. Paredi, M. Goldman, A. Alamen, et al. // *Thorax*. - 2010. - №65. – P. 263–267

147. Pasipanodya, J.G. Pulmonary impairment after tuberculosis [Электронный ресурс] / J.G. Pasipanodya, T.L. Miller, M. Vecino, et al. // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, №6. – P. 1817-1824. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1378/chest.06-2949>

148. 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 [Электронный ресурс] / S. Patil, R. Patil, A. Jadhav // Int. J. Mycobacterial. – 2018. - №7. – P. 128-33. Режим доступа: <http://www.ijmyco.org> on December 31, 2018

149. 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. - DOI: 10.1183/09031936.05.00035205

150. Piorunek, T. Impulse oscillometry in the diagnosis of airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease / T. Piorunek, M. Kostrzewska, S. Cofta, et al. // Adv. Exp. Med. Biol. - 2015. - №838. - P. 47–52

151. Pisi, R. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values / R. Pisi, P. Tzani, M. Aiello, et al. // Allergy Asthma Proc. – 2013. – Vol. 34, №1. - P. 14-20. - DOI: 10.2500/aap.2013.34.3641.

152. 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, Suppl.16. – P. 5-40

153. Radovic, M. Changes in respiratory function impairment following the treatment of severe pulmonary tuberculosis – limitations for the underlying COPD detection / M. Radovic, L. Ristic, Z. Ciric // International Journal of COPD. – 2016. - №11. – P.1307–1316

154. Rao, V.G. Smoking and alcohol consumption: Risk factors for pulmonary Tuberculosis among the tribal community in central India / V.G. Rao, J. Bhat, R. Yadav, et al. // Indian journal of tuberculosis. – 2017. - №64. – P. 40-43

155. Reisch, S. Detection of Obstructive Sleep Apnea by Analysis of Phase Angle Using the Forced Oscillation Signal / S. Reisch, J. Timmer, H. Steltner // *Respir. Physiol.* – 2000. - №123 (1-2). – P. 87-99. - DOI: 10.1016/s0034-5687(00)00144-4.

156. Robinson, P. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and singlebreath tests / P.D. Robinson, Ph. Latzin, S. Verbanck, et al. // *Eur. Respir. J.* – 2013. - № 41. – P. 507–522

157. Saadeh, C. Retrospective Observations on the Ability to Diagnose and Manage Patients with Asthma through the Use of Impulse Oscillometry: Comparison with Spirometry and Overview of the Literature [Электронный ресурс] / C. Saadeh, B. Cross, Ch. Saadeh, M. Gaylor // *Pulm. Med.* – 2014. - Vol. 2014. - Article ID 376890, 9 pages. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/376890>.

158. Saadeh C. Advantage of impulse oscillometry over spirometry to diagnose chronic obstructive pulmonary disease and monitor pulmonary responses to bronchodilators: An observational study [Электронный ресурс] / C. Saadeh, Ch. Saadeh, B. Cross, et al. // *SAGE Open Med.* – 2015. – P. 3:2050312115578957. - doi: 10.1177/2050312115578957. E Collection 2015. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4679284/>

159. Schulze, J. Impulse Oscillometry as a Predictor of Asthma Exacerbations in Young Children / J. Schulze, S. Biedebach, M. Christmann, et al. // *Respiration.* - doi: 10.1159/000442448. Epub 2016 Jan 13.

160. Semenova, E. Relationship between the impulse oscillometry parameters and the lung damage in idiopathic pulmonary fibrosis patients / E. Semenova, M. Kameneva, A. Tishkov, et al. // *European Respiratory Journal.* - 2013. – Vol. 42, № S57. - P. 1284.

161. Shi, Y. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children / Y. Shi, A.S. Aledia, S.P. Galant, S.C. George // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131, №3. – P. 718-23. - doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.022.

162. Shirai, T. Clinical application of the forced oscillation technique / T. Shirai, H. Kurosawa // *Intern. Med.* - 2016. - № 55. – P. 559–566.

163. Smith, H.J. Forced Oscillation Technique and Impulse Oscillometry. Lung Function Testing / H.J. Smith, P. Reinhold, M.D. Goldman // European Respiratory Monograph. – 2005. – P. 72 – 105. - doi: 10.1183/1025448x.00031005

164. Sugiyama, A. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease / A. Sugiyama, N. Hattori, Y. Haruta, et al. // Respir. Med. – 2013. - №107. – P. 875–882.

165. Ueda, T. Small airways are an important therapeutic target in asthma / T. Ueda, A. Niimi, H. Matsumoto, et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. - №118. – P. 1019-1025

166. Usmani, O. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review [Электронный ресурс] / O. Usmani, D. Singh, M. Spinola, et al. // Respir. Med. - 2016 - №116. – P. 19-27. - doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006. – Режим доступа: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

167. Van Noord, J.A. Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis, and emphysema / J.A. Van Noord, J. Clement, K.P. Van de Woestijne, M. Demedts // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. - №143. – P. 922-927. - doi: 10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.922

168. Watts, J. Measurement duration impacts variability but not impedance measured by the forced oscillation technique in healthy, asthma and COPD subjects / J. Watts, C. Farah, L. Seccombe, et al. // ERJ Open Res. – 2016. - №2 (2) – P. 00094-2015. - doi: 10.1183/23120541.00094-2015

169. Wei, X. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease / X. Wei, Zh. Shi, Y. Cui, et al. // Medicine. – 2017. – Vol. 96 – Iss.46 – P. e8543. - doi: 10.1097/MD.00000000000008543

170. WHO, Global tuberculosis report, 2015. [Электронный ресурс] // Режим доступа:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1&ua=1

171. WHO, Global tuberculosis report, 2016. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1&ua=1>

172. WHO, Global tuberculosis report, 2017. [Электронный ресурс] // режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>

173. Williamson, P.A. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in Asthma and COPD / P.A. Williamson, K. Clearie, D. Menzies, S. Vaidyanathan, B.J. Lipworth // Lung. – 2011. - №189. – P. 121–129. – doi: 10.1007/s00408-010-9275-y

174. Yablonskii, P.K. Surgical Resection in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis / P.K. Yablonskii, G.G. Kudriashov, A.O. Avetisyan // Thorac. Surg. Clin. – 2019. – Vol. 29. - №1. – P. 37-46. - doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.003