

*На правах рукописи*

**Каменева Марина Юрьевна**

**НАРУШЕНИЯ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ И ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА  
У БОЛЬНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

14.01.25 — пульмонология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург 2016

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:**

**Трофимов Василий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Харитонов Михаил Анатольевич** — заместитель главного пульмонолога Министерства обороны Российской Федерации, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Стручков Петр Владимирович** — заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор

**Собченко Светлана Александровна** — профессор кафедры пульмонологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

Защита диссертации состоится “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.02 при Первом Санкт-Петербургском Государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, зал заседаний Ученого Совета, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 и на сайте <http://1spbgtmu.ru>.

Автореферат разослан “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета:  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Александров Альберт Леонидович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) в настоящее время составляют до 20% всех болезней органов дыхания, что меняет традиционное представление о них как о редкой патологии [Илькович М.М., 2013]. Большое число врачебных ошибок при диагностике ИЗЛ, достигающее 80%, свидетельствует о недостаточности знаний об этой патологии и актуальности ее дальнейшего изучения [Richeldi L. et al., 2013; Илькович М.М., 2014; Болотова Е.В. и соавт., 2015]. Проблема несвоевременного выявления ИЗЛ имеет важное медико-социальное значение, поскольку с ней связаны высокие уровни инвалидизации и смертности больных [Lamas D.J. et al., 2011; Сивокозов И.В. и соавт., 2012; Meyer K.C., 2014; Elia D. et al., 2015].

В последние годы наблюдается изменение подходов к диагностике ИЗЛ, проявляющееся снижением роли морфологических исследований, связанных с небезопасными для больных хирургическими вмешательствами, и формированием концепции комплексного взаимодействия специалистов различного профиля при решении диагностических задач [Cottin V. et al., 2014]. В рамках нового мультидисциплинарного подхода большое значение в выявлении ранних признаков, контроле качества лечения и определении прогноза ИЗЛ приобретают функциональные методы исследования внешнего дыхания, что делает совершенствование знаний о возможностях их применения в практическом здравоохранении важной и актуальной задачей современной пульмонологии.

### **Степень разработанности темы исследования**

Локализация патологического процесса в респираторной зоне легких функционально проявляется у больных ИЗЛ снижением диффузионной способности легких (ДСЛ) и формированием рестриктивного типа вентиляционных нарушений, что требует применения комплекса функциональных методов для их диагностики. Однако целый ряд нерешенных проблем методологического характера затрудняет использование комплексного функционального исследования внешнего дыхания (КФИВД) как в широкой врачебной практике, так и в научных целях. Существующая неопределенность в выборе методов и способов идентификации функциональных нарушений системы внешнего дыхания делает мало сопоставимыми данные, полученные при обследовании больных ИЗЛ в разных исследовательских центрах.

Большинством специалистов при интерпретации результатов КФИВД используется алгоритм, рекомендованный в 2005 году экспертной комиссией Европейского респираторного (ЕРО) и Американского торакального (АТО) обществ [Pellegrino R. et al., 2005]. Опыт применения показал недостаточность решающих правил обсуждаемого алгоритма, что проявилось в невозможности идентификации некоторых вариантов патологических изменений показателей механики дыхания, отнесенных исследователями к неспецифическому паттерну вентиляционных нарушений [Graham B.L., 2012; Chevalier-Bidaud B. et al., 2014]. В работе Güder G. et al. (2012) высказано предположение, что возможным путем улучшения существующих диагностических правил может быть анализ величины остаточного объема легких (ООЛ) в структуре общей емкости (ОЕЛ), повышение которого при обструкции дыхательных путей у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) хорошо известно [Brusasco V. et al., 2014; Rossi A. et al., 2015]. Однако информативность предлагаемого подхода при определении вентиляционных нарушений у больных ИЗЛ практически не изучена и требует уточнения.

Не является бесспорным преимущество предлагаемого при реализации алгоритма ЕРО и АТО способа определения патологических значений функциональных показателей с использованием индивидуальных значений верхней и нижней границ нормы. Его высокая результативность в сравнении с методом оценки границ нормы по фиксированным значениям должных величин показана только при диагностике обструктивного синдрома у больных ХОБЛ и БА, в то время как данных относительно преимуществ новой методологии в оценке вентиляционных нарушений у больных ИЗЛ в доступной научной литературе не представлено.

Использование только величины ДСЛ при интерпретации результатов КФИВД некоторыми исследователями считается недостаточным. Предметом широкой научной дискуссии является возможность применения дополнительных параметров, определяемых при стандартном исследовании для характеристики диффузионных нарушений, детализации причин их появления [Hughes J.M., Pride N.B., 2012; Cotton D.J., Graham B.L., 2013; Kaminsky D.A. et al., 2014].

Высокая стоимость КФИВД, обусловленная необходимостью приобретения затратного в эксплуатации оборудования, делает актуальной задачей снижение издержек при его проведении. Одной из возможностей оптимизации расходов на проведение КФИВД является повышение информативности спирометрии в диагностике рестриктивного типа вентиляционных нарушений и определении потребности в расширенном функциональном обследовании больных [MacIntyre N.,

Selesky P.A., 2010; Solidoro P. et al., 2013]. Поиску таких возможностей посвящены единичные исследования, результаты которых не позволяют считать эту проблему решенной.

Таким образом, существующие подходы к применению методов функциональной диагностики нарушений легочной вентиляции и газообмена у больных ИЗЛ требуют уточнения. Унификация методики проведения и интерпретации результатов КФВД необходима для повышения его информативности в оценке функционального статуса больных ИЗЛ.

### **Цель исследования**

Совершенствование диагностики нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких в условиях практического здравоохранения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить с использованием современных функциональных методов (спирометрия, бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких, растяжимости легких и газового состава крови) варианты изменений показателей механики дыхания и легочного газообмена у больных ИЗЛ.

2. Оценить информативность существующих и разработать новые диагностические и дифференциально-диагностические критерии синдромов нарушений механики дыхания при ИЗЛ.

3. Определить синдромы нарушений легочного газообмена при ИЗЛ и разработать их диагностические и дифференциально-диагностические критерии.

4. Разработать алгоритмы диагностики синдромов нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных ИЗЛ.

5. Определить с применением новых критериев особенности нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА), саркоидозом органов дыхания (СОД), легочным лангергансоклеточным гистиоцитозом (ЛЛГ) и лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ).

6. Изучить информативность современных методов функционального исследования внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких) и обосновать необходимость их комплексного применения для диагностики нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных ИЗЛ в практическом здравоохранении.

7. Создать автоматизированную систему распознавания синдромов нарушений механики дыхания и легочного газообмена и заключения результатов комплексного функционального исследования внешнего дыхания при ИЗЛ.

### **Научная новизна исследования**

Впервые разработан алгоритм диагностики синдромов нарушений механики дыхания с использованием в качестве базовых диагностических показателей ООЛ и его доли в структуре ОЕЛ — отношения ООЛ/ОЕЛ.

Впервые определены синдромы нарушений легочного газообмена у больных ИЗЛ и показана их взаимосвязь с характером морфологических изменений в легких.

Впервые изучена взаимосвязь между статусом курения и синдромами нарушений легочной механики и газообмена у больных ИФА, СОД, ЛЛГ и ЛАМ.

Впервые изучены и описаны изменения синдромов нарушения механики дыхания и легочного газообмена у больных ИФА, СОД, ЛЛГ и ЛАМ в процессе динамического наблюдения.

Впервые с позиций патофизиологии обоснована необходимость комплексного применения спирометрии, бодиплетизмографии и определения ДСЛ методом одиночного вдоха по оксиду углерода для диагностики нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных ИЗЛ.

Впервые созданы компьютерные программы, позволяющие автоматизировать хранение [Св. №2014620056 РФ от 09.01.2014 г.] и интерпретацию результатов КФИВД [Св. №2013616758 РФ от 18.07.2013 г., Св. №2015616141 РФ от 01.06.2015 г.].

Впервые разработан способ диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений при нормальной величине жизненной емкости легких (ЖЕЛ) по результатам спирометрии [Патент № 2551954 РФ от 28.04.2015 г.].

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Выявлены особенности нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных ИФА, СОД, ЛЛГ и ЛАМ, знание которых необходимо для совершенствования диагностики и лечения этих заболеваний.

Разработаны и внедрены алгоритмы дифференциальной диагностики синдромов нарушений легочной механики и газообмена у больных ИЗЛ.

Определен оптимальный для обследования больных ИЗЛ комплекс методов функциональной оценки системы внешнего дыхания и создан пакет программ сбора,

хранения и интерпретации их результатов, что позволяет унифицировать применение КФИВД в практическом здравоохранении.

Разработан способ диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений, повышающий информативность спирометрии в диагностике нарушений механики дыхания у больных ИЗЛ, который может быть реализован при использовании стандартного оборудования в любом медицинском учреждении без дополнительных затрат.

### **Методология и методы исследования**

В исследовании применяли универсальные (анализ, синтез, абстрагирование, индукция, дедукция) и эмпирические (эмпирическое знание, наблюдение, описание, измерение) методы научного познания.

Функциональное состояние системы внешнего дыхания определяли с использованием известных методов: спирометрии, бодиплетизмографии, определения ДСЛ при одиночном вдохе по оксиду углерода, эластических свойств легких с пищеводным зондом и газового состава крови. При изучении нарушений механики дыхания и легочного газообмена анализировались данные общеклинических, рентгенологических и морфологических исследований.

Анализ полученных данных проводился с использованием стандартных статистических пакетов и специально разработанных программ для ЭВМ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Обструктивный и рестриктивный синдромы нарушений механики дыхания у больных ИЗЛ могут проявляться изменением ООЛ и отношения ООЛ/ОЕЛ, в силу чего для их диагностики требуется определение компонентов и структуры ОЕЛ.

Патологическое увеличение невентилируемого объема легких у больных ИЗЛ может снижать величину ОЕЛ, рассчитываемую по разведению гелия, что делает бодиплетизмографию более информативной при определении ОЕЛ по сравнению с методом одиночного вдоха.

Функциональные изменения внешнего дыхания у больных ИЗЛ характеризуются наличием и выраженностью синдромов нарушений механики дыхания и легочного газообмена, для определения которых необходимо комплексное использование спирометрии, бодиплетизмографии и метода определения ДСЛ при одиночном вдохе по оксиду углерода.

## **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Результаты исследования были доложены и обсуждены на VIII, IX и XIII Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 1998; Москва, 1999; Москва, 2003), XI Булатовских чтениях «Актуальные вопросы пульмонологии и клинической аллергологии — врачу общей практики» (Санкт-Петербург, 2006), на VI и VII конференциях «Функциональная диагностика» (Москва: 2014, 2015), I Евразийской конференции по редким заболеваниям и редким лекарствам (Москва, 2012), XVIII межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2012), VIII, IX, XI, XII, XIV, XVI, XVII, XXI, XXII, XXIII, XXIV и XXV Конгрессах Европейского респираторного общества (Женева, 1998; Мадрид, 1999; Берлин, 2001; Стокгольм, 2002; Глазго, 2004; Мюнхен, 2006; Стокгольм, 2007; Амстердам, 2011; Вена, 2012; Барселона, 2013; Мюнхен, 2014; Амстердам, 2015), V, VI, VIII, X, XIV, XVI и XVII Конгрессах Турецкого торакального общества (Анталья: 2002, 2003, 2005, 2007, 2011, 2013, 2014).

Апробация диссертации проведена 18 ноября 2015 года на заседании Проблемной комиссии № 07 ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Анализ результатов исследований проведен совместно с пульмонологами, рентгенологами, патоморфологами, обсужден на разборах кафедр пульмонологии и госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Результаты исследования внедрены в практическую работу клиник госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 338-71-32, [www.lspbgmu.ru](http://www.lspbgmu.ru)) и консультативно-диагностического центра на базе поликлиники № 31 Петроградского района Санкт-Петербурга (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 499-71-60, <http://poliklinika-31-spbgmui.spb24.net>).

Полученные данные используются в учебном процессе кафедр госпитальной терапии и общей врачебной практики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

По теме диссертации опубликовано 75 печатных работ, в числе которых 14 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, свидетельство о государственной регистрации базы данных, патент на изобретение, 7 глав в монографиях и 3 пособия для врачей.



## **Личный вклад автора**

Функциональные исследования внешнего дыхания, выполненные в рамках настоящего исследования, проводились лично диссертантом или при его непосредственном участии. Диссертантом лично разработаны протоколы проведения КФВД и заключения его результатов. Автором определены диагностические критерии синдромов нарушений механики дыхания и легочного газообмена.

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны диссертантом совместно с научным консультантом на основании многолетних (1998–2014 гг.) исследований. Сбор и систематизация первичных данных, анализ результатов исследования проведены лично автором. В совместных исследованиях по теме диссертации автору принадлежат формирование общей цели и задач, анализ полученных результатов и подготовка материалов к публикациям.

## **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 333 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 129 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 101 отечественный и 245 зарубежных источников.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленных задач было сформировано две базы данных. В первую базу вошли результаты спирометрии, бодиплетизмографии, определения ДСЛ по оксиду углерода (СО) методом одиночного вдоха, определения эластических свойств легких с пищеводным зондом и газового состава крови, выполненных 590 больным ИЗЛ в процессе динамического наблюдения с 1980 по 2013 гг. Диагностика всех заболеваний проводилась врачами-экспертами Института интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В 47% случаев диагноз был подтвержден результатами морфологических исследований, а в остальных поставлен на основании клинико-рентгенологических данных.

В базу данных были включены результаты обследования 382 женщин (65%) (средний возраст —  $48,9 \pm 13,2$  лет) и 208 мужчин (35%) (средний возраст —  $42,1 \pm 15,3$  года), среди которых было 166 больных ИФА (28%), 144 больных СОД (24%), 99 больных экзогенным аллергическим альвеолитом (17%), 81 больной ЛЛГ (14%), 54

больных ЛАМ (9%), 19 человек с поражением легких при ревматоидных заболеваниях (3%), 4 больных экзогенным токсическим альвеолитом (1%), 2 больных альвеолярным протеинозом и один случай идиопатического гемосидероза легких. У 20 больных (3%) с рентгенологическим синдромом двусторонней легочной диссеминации диагноз установлен не был.

В динамике было обследовано 365 больных (62%), средний срок наблюдения составил  $4,0 \pm 3,7$  года, а максимальный — 30 лет. Всего в процессе динамического наблюдения было выполнено 6448 функциональных исследований внешнего дыхания: 1757 спирометрий, 1716 бодиплетизмографий, 626 исследований эластических свойств легких с пищеводным зондом, 1574 исследования ДСЛ методом одиночного вдоха и 775 исследований газов крови.

Во вторую базу данных были включены результаты спирометрии, выполненной 7779 пациентам: 4195 женщинам (54%) (средний возраст —  $49,7 \pm 12,8$  лет) и 3584 мужчинам (46%) (средний возраст —  $47,4 \pm 14,8$  лет), обратившимся к специалистам клиник ПСПБГМУ им. И.П. Павлова с 2008 по 2011 год. Большая часть исследований была выполнена больным БА (4600 человек, 59%), ХОБЛ (1215 человек, 16%) и ИЗЛ (753 пациента, 10%).

КФИВД больным ИЗЛ проводилось на приборах фирмы «Э. Егер» (Германия) различных модификаций с использованием однотипных датчиков в установках разных поколений. В состав комплексной установки входили пневмотахограф для проведения спирометрии, барометрический бодиплетизмограф и блок для определения ДСЛ, объединенные единой локальной компьютерной сетью. Все исследования выполнялись по стандартным протоколам в соответствии с правилами качественных измерений ЕРО и АТО [Quanjer P.H., 1983; Quanjer P.H. et al., 1993; Miller M.R. et al., 2005].

При спирометрии анализировали следующие показатели: ЖЕЛ, форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду форсированного выдоха ( $ОФВ_1$ ), пиковую объемную скорость (ПОС), объем форсированного выдоха, при котором достигается ПОС ( $ОФВ_{ПОС}$ ), мгновенные и среднюю объемные скорости при выдохе от 25% до 75% ФЖЕЛ, индексы Тиффно ( $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ) и Генслера ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ).

Из показателей бодиплетизмографии анализировали: ОЕЛ, ООЛ, отношение  $ООЛ/ОЕЛ$ , общее бронхиальное сопротивление ( $R_{tot}$ ), бронхиальное сопротивление вдоха ( $R_{in}$ ) и бронхиальное сопротивление выдоха ( $R_{ex}$ ). При интерпретации результатов бодиплетизмографии оценивали численное превосходство  $R_{ex}$  над  $R_{in}$ , и в случае превышения  $R_{ex}$  более чем в 2,5 раза считали это функциональным признаком

потери эластичности стенок дыхательных путей вследствие эмфизематозной деструкции легких [Кольцун С.С., 1999]. Величину  $R_{tot}$ , характеризующую состояние просвета центральных отделов дыхательных путей, использовали для определения уровня выявленных обструктивных нарушений. Поскольку спирометрия позволяла интегрально оценить проходимость дыхательных путей, нормальные значения  $R_{tot}$  считали функциональным признаком патологических изменений их периферических отделов, а повышение  $R_{tot}$  — всех отделов дыхательных путей.

Исследование эластических свойств легких было основано на измерении транспульмонального давления с помощью пищеводного зонда. Анализировали статическую растяжимость ( $CL_{stat}$ ) и индекс ретракции легких (coefficient of retraction — CR), рассчитываемый как отношение максимального статического транспульмонального давления на уровне ОЕЛ к абсолютной величине ОЕЛ [Yernault J.C., 1983].

ДСЛ определяли методом одиночного вдоха по  $CO$ , дополнительно оценивали величины альвеолярного объема (АО) и отношения ДСЛ/АО. Для характеристики невентилируемого объема легких использовали величину  $\Delta OEL$ , представляющую собой разницу величин ОЕЛ, измеренных методами бодиплетизмографии (ОЕЛ<sub>плет</sub>) и разведения гелия при маневре одиночного вдоха (ОЕЛ<sub>He</sub>) [Wade J.F. et al., 1991]. Значения  $\Delta OEL$  больше 0,5 л считали патологическим отклонением.

Напряжение кислорода ( $PO_2$ ), углекислого газа и насыщение кислородом ( $SO_2$ ) определяли в микропробе капиллярной артериализированной крови на приборах фирм «Радиометр» (Дания) и «AVL» (Австрия) по известной методике [Аганезова Е.С., 1980].

Для ввода, редактирования и первичной верификации данных был разработан программный интерфейс в среде MS Access. Расчеты выполнялись при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20.0, Cytel Studio 8, Rapid Miner 5, а также специально разработанных программ на основе Java-библиотеки Apache Commons Math.

Описательная статистика для числового показателя представлена размером выборки (n), средним значением, стандартным отклонением и 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ).

Различия между двумя выборками определялись при помощи параметрического t-критерия Стьюдента или рангового U-критерия Манна-Уитни. Парные различия определялись с учетом поправки Бонферрони. Для корреляционного анализа использовали параметрический линейный коэффициент

корреляции Пирсона ( $r$ ) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Во всех случаях проверки гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Для проведения анализа согласованности при интерпретации каждой спирограммы с помощью различных систем должных величин определялся коэффициент Каппа Коэна (Cohen's kappa), значение которого больше 0,80 расценивалось как критерий хорошей согласованности. При разработке диагностических алгоритмов применялся математический метод «раскопки данных» (Data Mining) — дерево решений. Для построения дерева решений использовали метод оценки значимости показателя Information Gain [Mitchell T.M., 1997].

Для выбора оптимальных критериев оценки анализируемых параметров было проведено сравнение наиболее часто применяемых систем должных величин и способов определения границ физиологической нормы. Анализ согласованности системы Европейского сообщества угля и стали (ЕСУС), рекомендованной ЕРО, системы National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes) III, рекомендованной АТО, и системы, разработанной Р.Ф. Клементом и соавторами (далее в тексте «система Р.Ф. Клемента»), рекомендованной Министерством здравоохранения СССР, с помощью коэффициента Каппа Коэна выявил существенные разногласия в принятии большинства решений о наличии и типе вентиляционных нарушений между системой Nhanes III и остальными. Вне зависимости от того, какой критерий использовали для определения границ нормальных значений показателей — фиксированный процент от должной величины (% долж.) или нижнюю границу нормы (НГН), наибольшее число совпадений при трактовке показателей спирометрии продемонстрировали системы Р.Ф. Клемента и ЕСУС как в случаях нормы (0,85, 95% ДИ 0,83–0,87 и 0,86, 95% ДИ 0,85–0,88 соответственно), так и при выявлении обструкции (0,87, 95% ДИ 0,84–0,90 и 0,91, 95% ДИ 0,90–0,93 соответственно) или рестрикции (0,85, 95% ДИ 0,83–0,87 и 0,87, 95% ДИ 0,85–0,89 соответственно). Из двух систем выбор был сделан в пользу системы ЕСУС, поскольку этой же рабочей группой по стандартизации легочных функциональных тестов были разработаны должные величины не только для показателей механики дыхания, но и для оценки теста по определению ДСЛ.

В связи с тем, что внедрение в практику метода определения физиологической нормы с помощью расчета индивидуальных значений ее нижней и верхней границ (как альтернативы применению фиксированных значений должных величин) было обосновано его лучшей информативностью в диагностике обструктивных нарушений у больных БА и ХОБЛ, нами было проведено сравнение эффективности двух способов при выявлении нарушений рестриктивного типа. С этой целью из базы

данных ИЗЛ было отобрано 232 комплексных исследования с повышенными значениями CR ( $>0,60$  кПа/л) и отсутствием функциональных признаков обструкции дыхательных путей, исключавшим возможность смешанных нарушений. Лучшие результаты в диагностике рестриктивного синдрома нарушений, определяемого алгоритмом ЕРО и АТО как снижение ЖЕЛ и ОЕЛ при нормальных или повышенных значениях индекса Тиффно, были достигнуты при оценке границ нормы с помощью фиксированных значений, выраженных в процентах должных величин (110 случаев, 47% против 82 случаев, 35%), и потому этот способ был выбран для анализа данных в настоящем исследовании.

### Результаты исследования

С помощью алгоритма ЕРО и АТО [Pellegrino R. et al., 2005] нарушения механики дыхания были выявлены у 288 больных ИЗЛ (49%): чаще всего определялись обструктивный (152 случая, 26%) и рестриктивный (122 случая, 21%) синдромы, а самым редким был смешанный (14 случаев, 2%). Как видно из таблицы 1, где представлен индивидуальный анализ 302 случаев, отнесенных к группе «норма», основным недостатком алгоритма ЕРО и АТО было отсутствие решающих правил, позволяющих классифицировать изменения ООЛ и его доли в структуре ОЕЛ при нормальной величине ЖЕЛ (варианты 1–7).

Таблица 1

Частота встречаемости изменений показателей механики дыхания у больных группы «норма», диагностированной согласно критериям ЕРО и АТО (n = 302)

№ варианта	ЖЕЛ	ОЕЛ	ООЛ	ООЛ/ОЕЛ	ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	Число наблюдений
1	Н	↓	↓	Н	Н	48 (15 %)
2	Н	↓	Н	Н	Н	1 (< 1 %)
3	Н	Н	↓	Н	Н	74 (25 %)
4	Н	↑	↑	Н	Н	3 (1 %)
5	Н	↑	Н	Н	Н	2 (1 %)
6	Н	Н	↑	↑	Н	2 (1 %)
7	Н	Н	↑	Н	Н	3 (1 %)
8	Н	Н	Н	Н	Н	169 (56 %)

Увеличение ООЛ и его доли в структуре ОЕЛ свидетельствовало о наличии у больных ИЗЛ повышенной остаточной воздухонаполненности (гиперинфляции) легких, являющейся функциональным признаком обструктивных нарушений.

Анализ результатов КФИВД у 148 больных ИЗЛ с повышенными значениями CR ( $1,26 \pm 0,57$  кПа/л, 95% ДИ 1,14–1,39) и отсутствием функциональных признаков обструкции дыхательных путей (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ —  $0,82 \pm 0,06$ , 95% ДИ 0,78–0,86; ООЛ —  $71 \pm 19\%$  долж., 95% ДИ 64–78; ООЛ/ОЕЛ —  $94 \pm 18\%$  долж., 95% ДИ 88–101) показал, что рестриктивный синдром нарушений в 58 случаях (39%) проявлялся снижением ООЛ и/или ОЕЛ при нормальной величине ЖЕЛ.

На основании полученных данных были определены новые диагностические критерии синдромов нарушений механики дыхания и разработан алгоритм их дифференциальной диагностики с использованием в качестве базовых диагностических параметров ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ (рисунок 1). Согласно новым решающим правилам, обструктивному синдрому нарушений соответствовало снижение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ при отсутствии снижения ОЕЛ и ООЛ либо повышение ОЕЛ, ООЛ или ООЛ/ОЕЛ при не сниженном ООЛ и нормальном ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ. Рестриктивный синдром нарушений определялся как снижение хотя бы одного из трех объемных показателей — ЖЕЛ, ОЕЛ или ООЛ при нормальной величине ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ и ООЛ/ОЕЛ, а смешанный синдром — как вариант отклонения базовых диагностических параметров, не соответствующий критериям ни обструктивного, ни рестриктивного синдромов нарушений механики дыхания.

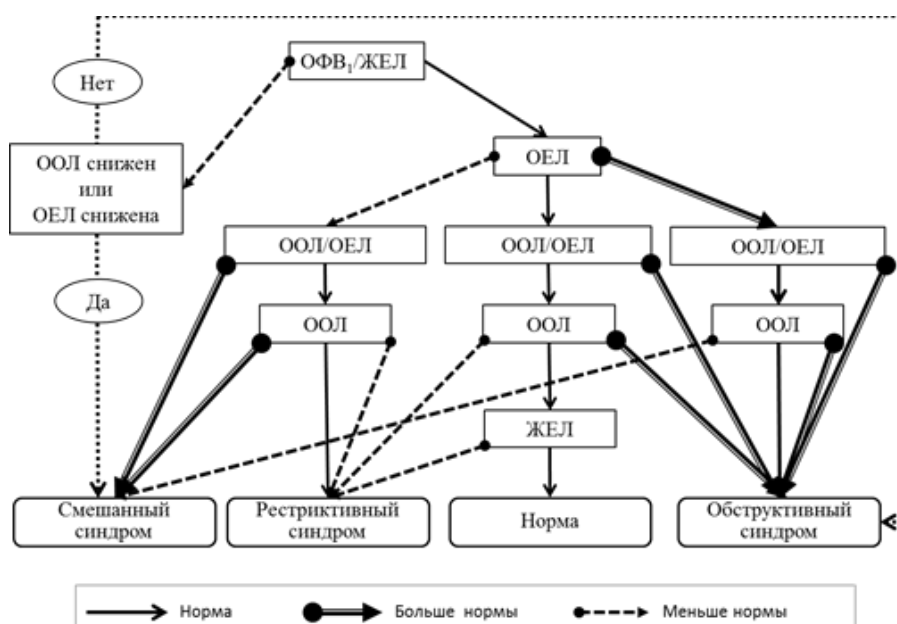


Рисунок 1 — Алгоритм дифференциальной диагностики синдромов нарушений механики дыхания

При создании нового алгоритма была учтена возможность его модификации для работы в функциональных лабораториях экспертного класса, применяющих в своей работе исследование эластических свойств легких с пищеводным зондом. В этом случае к базовым диагностическим параметрам добавляется CR и правило, согласно которому случаи сочетания повышенных значений CR с критериями обструктивных нарушений и пониженных значений CR с критериями рестриктивных нарушений рассматриваются как соответствующие смешанному синдрому нарушений механики дыхания.

При оценке прежнего массива данных с помощью нового алгоритма существенно сократилась доля случаев, отнесенных к группе «норма» — с 302 (51%) до 169 (29%). Преобладающим типом вентиляционных нарушений стал рестриктивный — 238 больных (40%). Вторым по частоте выявления был обструктивный синдром — 130 случаев (22%), а смешанный синдром остался самым редким вариантом нарушений механики дыхания — 53 случая (9%). Определение согласованности двух анализируемых алгоритмов показало их существенное отличие — величина коэффициента Каппа Коэна составила 0,58.

Снижение ДСЛ у больных ИЗЛ выявлялось чаще (83%), чем изменения показателей вентиляции (71%). Для определения диагностической значимости показателей ДСЛ/АО и АО было проведено сравнение групп с их нормальными и сниженными значениями, определение частоты снижения при различных синдромах нарушений механики дыхания и анализ корреляционных связей с другими показателями легочного газообмена и вентиляции. Полученные данные не показали диагностического значения отношения ДСЛ/АО, поскольку его величина не зависела от наличия и типа вентиляционных нарушений, а сильная и статистически значимая корреляционная связь была найдена только с величиной ДСЛ ( $r=0,74$ ,  $p<0,001$ ).

В отличие от отношения ДСЛ/АО, величина АО продемонстрировала выраженные и статистически значимые корреляционные связи с основными объемными показателями (ОЕЛ  $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ; ЖЕЛ  $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ) и CR ( $r=-0,60$ ,  $p<0,001$ ). Выявленные связи, а также статистически значимые повышение CR ( $1,16\pm 0,50$  кПа/л, 95% ДИ 1,05–1,27,  $p<0,001$ ) и уменьшение ЖЕЛ ( $72\pm 15\%$  долж., 95% ДИ 70–74,  $p<0,001$ ) в группе больных ИЗЛ со сниженным АО при сравнении с группой, где значения АО оставались в границах нормы ( $0,60\pm 0,36$  кПа/л, 95% ДИ 0,52–0,67 и  $101\pm 13\%$  долж., 95% ДИ 99–102 соответственно), свидетельствовали в пользу утверждения, что АО является диагностически значимым показателем, характеризующим площадь поверхности газообмена.

По результатам бодиплетизмографии и определения ДСЛ методом одиночного вдоха повышение невентилируемого объема легких ( $\Delta$ ОЕЛ) было выявлено у 149 больных ИЗЛ (25 %) и в среднем составило  $1,02 \pm 0,37$  л. Практически равная частота выявления патологических значений  $\Delta$ ОЕЛ у курильщиков (53%) и никогда не куривших больных (47%) и отсутствие статистически значимой связи с интенсивностью курения свидетельствовали о том, что увеличение  $\Delta$ ОЕЛ при ИЗЛ было связано с морфологическими особенностями основного заболевания.

Поскольку увеличение невентилируемого пространства изменяет нормальные вентиляционно-перфузионные отношения и наряду с сокращением поверхности газообмена приводит к замедлению диффузии газов из альвеолярного пространства в кровь легочных капилляров, сопоставление величин АО и  $\Delta$ ОЕЛ позволяет определить причины снижения ДСЛ. Если снижение ДСЛ происходит при нормальных величинах АО и  $\Delta$ ОЕЛ, то причиной уменьшения ДСЛ можно считать повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны (АКМ) в результате интерстициального воспаления или фиброза. Уменьшение АО при нормальных величинах  $\Delta$ ОЕЛ свидетельствует о более выраженных патологических изменениях, обусловленных не только изменением физико-химических свойств АКМ, но и сокращением площади ее поверхности. Увеличение  $\Delta$ ОЕЛ при нормальной величине АО позволяет объяснить снижение ДСЛ увеличением объема невентилируемых легочных единиц. С этих позиций, увеличение и АО, и  $\Delta$ ОЕЛ следует рассматривать как признак нарушений газообмена в легких смешанного генеза, когда снижение ДСЛ вызвано как сокращением поверхности газообмена, так и увеличением невентилируемого объема легких. В соответствии с вышеизложенной концепцией, у больных ИЗЛ со сниженной ДСЛ были выделены четыре синдрома нарушений легочного газообмена:

- Синдром повреждения АКМ (АО и  $\Delta$ ОЕЛ норма);
- Синдром «воздушной ловушки» (АО норма,  $\Delta$ ОЕЛ повышен);
- Синдром сокращения поверхности газообмена (АО снижен,  $\Delta$ ОЕЛ норма);
- Синдром смешанных нарушений газообмена (АО снижен,  $\Delta$ ОЕЛ повышен).

Синдромы нарушений легочного газообмена были определены у 336 больных ИЗЛ. Как видно из таблицы 2, у 96 больных ИЗЛ (29%) снижение ДСЛ было связано с синдромом повреждения АКМ, в 119 случаях (35%) причиной диффузионных нарушений стало сокращение поверхности газообмена, синдром «воздушной ловушки» определялся у 75 больных (22%), а смешанных нарушений газообмена — у 46 (14%). Чаще всего синдром повреждения АКМ диагностировался у больных с



отсутствием вентиляционных нарушений (46 случаев, 48%), синдром сокращения поверхности газообмена в основном сочетался с рестриктивным синдромом нарушений механики дыхания (96 случаев, 81%), а большая часть случаев синдрома «воздушной ловушки» была выявлена у больных с обструктивным синдромом (38 случаев, 51%). Синдром смешанных нарушений газообмена преимущественно сочетался с рестриктивным (19 случаев, 41%) и обструктивным (16 случаев, 35%) синдромами нарушений механики дыхания.

Таблица 2

Частота встречаемости синдромов нарушений легочного газообмена у больных ИЗЛ с различными изменениями механики дыхания (n = 336)

Изменение механики дыхания	Синдром нарушений легочного газообмена			
	повреждения АКМ (n=96)	«воздушной ловушки» (n=75)	сокращения поверхности газообмена (n=119)	смешанных нарушений газообмена (n=46)
Обструктивный синдром	20 (21%)	38 (51%)	4 (3%)	16 (35%)
Рестриктивный синдром	26 (27%)	3 (4%)	96 (81%)	19 (41%)
Смешанный синдром	4 (4%)	2 (3%)	14 (12%)	6 (13%)
Норма	46 (48%)	32 (42%)	5 (4%)	5 (11%)

Полученные данные позволили формализовать интерпретацию результатов КФИВД. Заключение включало в себя последовательную классификацию синдромов нарушений механики дыхания и легочного газообмена с указанием степени выраженности отклонения базовых диагностических показателей и определением выраженности синдрома по ключевым для каждого типа нарушений параметрам: для обструктивного —  $ОФВ_1$ , для рестриктивного — ОЕЛ и для нарушений газообмена — ДСЛ. Детализация характера выявленных нарушений заключалась в определении уровня обструктивных нарушений ( $R_{tot}$  норма — преимущественно периферические отделы дыхательных путей,  $R_{tot}$  повышено — все отделы дыхательных путей), качественных и количественных признаков гиперинфляции легких (перестройка структуры ОЕЛ с повышением ООЛ и/или ООЛ/ОЕЛ и ΔОЕЛ), экспираторного коллапса дыхательных путей (повышение соотношения  $R_{in}$  и  $R_{ex}$ ) и изменений эластических свойств легких (повышение или снижение CR).

Для реализации разработанных диагностических алгоритмов и заключающих правил была создана и зарегистрирована компьютерная программа, формирующая автоматизированное заключение результатов КФВД (Св. №2015616141 от 01.06.2015 г.). Помимо этого, были созданы и зарегистрированы программные продукты в виде базы данных для хранения результатов функциональных, клинических, рентгенологических и морфологических исследований у больных ИЗЛ (Св. №2014620056 от 09.01.2014 г.) и аналитической программной системы учета показателей внешнего дыхания (Св. №2013616758 от 18.07.2013 г.), позволяющей оценивать измеренные величины с помощью различных референсных систем и способов определения границ нормальных значений показателей.

С применением новых диагностических правил и единой системы оценки полученных данных были изучены особенности нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных ИФА, СОД, ЛЛГ и ЛАМ. Выбор нозологических форм определялся необходимостью апробации предлагаемой концепции интерпретации данных КФВД при диагностике функциональных нарушений, обусловленных различными по характеру и локализации патологическими изменениями в легких. Сопоставление результатов функциональных, рентгенологических и морфологических исследований позволяло определять причины выявляемых функциональных расстройств.

При обследовании 166 больных ИФА (112 женщин — средний возраст  $52,2 \pm 12,2$  года и 54 мужчины — средний возраст  $53,9 \pm 12,2$  года) в большинстве случаев были выявлены нарушения механики дыхания (90%) и снижение ДСЛ (96%). Преобладающим синдромом нарушений механики дыхания для ИФА был рестриктивный (129 больных, 86% всех случаев нарушений), значительно реже диагностировался смешанный синдром (19 больных, 13% всех случаев нарушений) и лишь в единичных случаях — обструктивный (2 больных, 1% всех случаев нарушений).

Курили 47 больных ИФА (28%) и в большей части случаев — мужчины (33 человека, 70%). Единичные случаи обструктивных нарушений были выявлены только среди курящих больных ИФА (индекс курящего человека —  $31,5 \pm 2,1$  пачко-лет, 95% ДИ 28,6–34,4), тогда как на частоту формирования нарушений рестриктивного и смешанного типов курение не влияло.

Рестриктивные нарушения у больных ИФА были значительной степени выраженности (ОЕЛ —  $68 \pm 14\%$  долж., 95% ДИ 66–70) и сопровождалась резким повышением эластичности легочной ткани (CR —  $1,42 \pm 0,66$  кПа/л, 95% ДИ 1,28–

1,55). Возникновение рестриктивных нарушений при ИФА было связано с отеочно-воспалительными и фиброзными процессами в легочном интерстиции.

Единичные случаи обструктивного синдрома нарушений у больных ИФА характеризовались умеренной степенью выраженности ( $ОФВ_1$  —  $72 \pm 3\%$  долж., 95% ДИ 68–76) с изменением структуры нормальной по величине ОЕЛ по обструктивному типу (ОЕЛ —  $113 \pm 11\%$  долж., 95% ДИ 98–127; ООЛ —  $170 \pm 26\%$  долж., 95% ДИ 135–205) и были обусловлены изменениями преимущественно периферических отделов дыхательных путей ( $R_{tot}$  —  $0,23 \pm 0,06$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,14–0,31) без признаков экспираторного коллапса ( $R_{in}$  —  $0,20 \pm 0,04$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,15–0,24;  $R_{ex}$  —  $0,30 \pm 0,06$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,21–0,38). Формирование обструктивного типа нарушений при ИФА было связано с интенсивным курением и объяснялось комбинированным поражением легких, сочетающим типичные для ИФА фиброзные изменения с эмфизематозными изменениями, характерными для курильщиков.

Смешанный синдром нарушений у больных ИФА характеризовался сочетанием значительно выраженных обструктивных нарушений ( $ОФВ_1$  —  $54 \pm 14\%$  долж., 95% ДИ 48–60) со значительным снижением ОЕЛ ( $69 \pm 17\%$  долж., 95% ДИ 61–76) и резким повышением эластичности легких ( $CR$  —  $1,18 \pm 0,68$  кПа/л, 95% ДИ 0,82–1,54). Обструктивная компонента смешанных нарушений была обусловлена изменениями всех отделов дыхательных путей ( $R_{tot}$  —  $0,43 \pm 0,20$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,34–0,52) без признаков экспираторного коллапса ( $R_{in}$  —  $0,37 \pm 0,19$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,29–0,46;  $R_{ex}$  —  $0,49 \pm 0,25$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,37–0,60).

Сопоставление ДСЛ у больных ИФА с различными синдромами нарушений механики дыхания показало, что наименьшие значения показателя, соответствующие резкой степени снижения, определялись при рестриктивном и смешанном синдромах:  $45 \pm 15\%$  долж. (95% ДИ 43–48) и  $46 \pm 16\%$  долж. (95% ДИ 39–53) соответственно. У больных с обструктивным синдромом и нормальными показателями механики дыхания снижение ДСЛ было умеренным:  $63 \pm 23\%$  долж. (95% ДИ 30–95) и  $70 \pm 17\%$  долж. (95% ДИ 61–78) соответственно. Статистически значимые различия были найдены между группой «норма» и группами с рестриктивными ( $p < 0,001$ ) и смешанными нарушениями ( $p < 0,01$ ).

Синдромы нарушений легочного газообмена были определены у 116 больных ИФА. Самой частой причиной снижения ДСЛ у больных ИФА было сокращение поверхности газообмена (76 больных, 66%), реже определялись синдромы повреждения АКМ (24 больных, 21%) и смешанных нарушений газообмена (12 больных, 10%), а синдром «воздушной ловушки» был выявлен лишь в 4 случаях (3%).

При обследовании 79 больных ЛЛГ с первично хронической формой заболевания (55 мужчин — средний возраст  $30,6 \pm 9,6$  лет и 24 женщины — средний возраст  $32,8 \pm 12,6$  года) в большинстве случаев были выявлены нарушения механики дыхания (72%) и снижение ДСЛ (86%). Наиболее характерным синдромом нарушений механики дыхания для ЛЛГ был обструктивный (38 больных, 67% всех случаев нарушений), значительно реже диагностировался рестриктивный синдром (16 больных, 28% всех случаев нарушений) и лишь в единичных случаях — смешанный (3 больных, 5% всех случаев нарушений).

Большинство больных ЛЛГ курило (66 человек, 84 %), причем как мужчин (46 человек, 84 %), так и женщин (20 человек, 83 %). Единичные случаи смешанных нарушений были выявлены только у курящих больных ЛЛГ (индекс курящего человека —  $10,5 \pm 7,8$  пачко-лет, 95% ДИ 1,7–19,3), тогда как на частоту формирования обструктивного и рестриктивного синдромов нарушений курение не влияло.

Обструктивный синдром нарушений у больных ЛЛГ характеризовался умеренной степенью выраженности ( $ОФВ_1$  —  $70 \pm 23\%$  долж., 95% ДИ 63–78) с изменением структуры нормальной по величине ОЕЛ по обструктивному типу (ОЕЛ —  $106 \pm 15\%$  долж., 95% ДИ 101–111; ООЛ —  $153 \pm 42\%$  долж., 95% ДИ 140–166) и был обусловлен изменениями преимущественно периферических отделов дыхательных путей ( $R_{tot}$  —  $0,29 \pm 0,14$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,24–0,33) без признаков экспираторного коллапса ( $R_{in}$  —  $0,22 \pm 0,10$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,18–0,25;  $R_{ex}$  —  $0,34 \pm 0,18$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,28–0,40). Формирование обструктивного типа нарушений при ЛЛГ было связано с изменением просвета дыхательных путей при разрастании легочных гранулем и кистозной трансформации легких.

Рестриктивные нарушения у больных ЛЛГ были умеренной степени выраженности (ОЕЛ —  $77 \pm 8\%$  долж., 95% ДИ 74–81) и сопровождалась умеренным повышением эластичности легочной ткани ( $CR$  —  $0,79 \pm 0,25$  кПа/л, 95% ДИ 0,63–0,95). Возникновение рестриктивных нарушений при ЛЛГ было связано либо с выраженной пролиферативной стадией воспалительного процесса, рентгенологически определяющейся наличием очаговых изменений, либо с формированием интерстициального фиброза тяжистого типа, перибронхиального фиброза или утолщением стенок кист.

В единичных случаях смешанных нарушений у больных ЛЛГ наблюдалось сочетание резко выраженных обструктивных нарушений ( $ОФВ_1$  —  $48 \pm 15\%$  долж., 95% ДИ 31–65) с резким повышением эластичности легких ( $CR$  —  $1,03 \pm 0,35$  кПа/л, 95% ДИ 0,63–1,42) при нормальных значениях ОЕЛ ( $83 \pm 19\%$  долж., 95% ДИ 62–104). Обструктивная компонента смешанных нарушений была обусловлена изменениями

всех отделов дыхательных путей ( $R_{tot}$  —  $0,39 \pm 0,12$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,25–0,53) без признаков экспираторного коллапса ( $R_{in}$  —  $0,31 \pm 0,06$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,24–0,37;  $R_{ex}$  —  $0,47 \pm 0,17$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,28–0,66).

Сопоставление ДСЛ у больных ЛЛГ с различными синдромами нарушений механики дыхания показало, что наименьшие значения показателя, соответствующие резкой степени снижения, определялись при смешанном синдроме —  $37 \pm 9\%$  долж. (95% ДИ 27–47). При обструктивном и рестриктивном синдромах имело место значительное снижение ДСЛ:  $54 \pm 20\%$  долж. (95% ДИ 48–60) и  $57 \pm 15\%$  долж. (95% ДИ 49–64) соответственно. У больных ЛЛГ с нормальными показателями механики дыхания изменения ДСЛ соответствовали умеренному снижению —  $71 \pm 19\%$  долж. (95% ДИ 63–79). Статистически значимые различия были найдены только между группами «норма» и с обструктивными нарушениями ( $p < 0,05$ ).

Синдромы нарушений легочного газообмена были определены у 48 больных ЛЛГ. Самой частой причиной снижения ДСЛ у больных ИФА было повреждение АКМ (17 больных, 35%), реже определялись синдромы «воздушной ловушки» (14 больных, 29%), сокращения поверхности (9 больных, 19%) и смешанных нарушений газообмена (8 больных, 17%).

При обследовании 39 женщин с диффузной (спорадической) формой ЛАМ (средний возраст  $43,0 \pm 11,2$  года) в большинстве случаев были выявлены нарушения механики дыхания (85%) и снижение ДСЛ (92%). Преобладающим синдромом нарушений механики дыхания для ЛАМ был обструктивный (26 больных, 79% всех случаев нарушений) и лишь в единичных случаях диагностировались смешанный (4 больных, 12% всех случаев нарушений) и рестриктивный (3 больных, 9% всех случаев нарушений) синдромы.

Курили всего 6 женщин с ЛАМ (15%) и на частоту формирования синдромов нарушений механики дыхания курение не влияло.

Обструктивный синдром нарушений у больных ЛАМ характеризовался резкой степенью выраженности ( $ОФВ_1$  —  $49 \pm 20\%$  долж., 95% ДИ 42–57) с изменением структуры нормальной по величине ОЕЛ по обструктивному типу (ОЕЛ —  $110 \pm 17\%$  долж., 95% ДИ 104–117; ООЛ —  $177 \pm 61\%$  долж., 95% ДИ 154–201) и был обусловлен изменениями всех отделов дыхательных путей ( $R_{tot}$  —  $0,46 \pm 0,28$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,35–0,56) без признаков экспираторного коллапса ( $R_{in}$  —  $0,39 \pm 0,33$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,26–0,52;  $R_{ex}$  —  $0,67 \pm 0,53$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,46–0,87). Формирование обструктивного типа нарушений при ЛАМ было связано с пролиферацией гладкомышечных клеток в стенках бронхов и кистозной трансформацией легких.

Единичные случаи рестриктивных нарушений у больных ЛАМ характеризовались значительной степенью выраженности (ОЕЛ —  $72 \pm 5\%$  долж., 95% ДИ 67–78) и сопровождались резким повышением эластичности легочной ткани (одно измерение: CR — 1,08 кПа/л). Возникновение рестриктивных нарушений при ЛАМ было связано с особенностями морфологических изменений — перестройкой гистоархитектоники легочной ткани с развитием фиброза.

В единичных случаях смешанных нарушений у больных ЛАМ наблюдалось сочетание резко выраженных обструктивных нарушений (ОФВ<sub>1</sub> —  $45 \pm 5\%$  долж., 95% ДИ 40–50) со значительным снижением ОЕЛ ( $62 \pm 14\%$  долж., 95% ДИ 48–76). Обструктивная компонента смешанных нарушений была обусловлена изменениями всех отделов дыхательных путей ( $R_{tot}$  —  $0,51 \pm 0,19$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,32–0,70) без признаков экспираторного коллапса ( $R_{in}$  —  $0,45 \pm 0,17$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,28–0,62;  $R_{ex}$  —  $0,57 \pm 0,18$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,39–0,74).

При всех вариантах вентиляционных нарушений у больных ЛАМ наблюдалось резкое снижение ДСЛ: обструктивный синдром —  $36 \pm 14\%$  долж. (95% ДИ 31–41), рестриктивный —  $44 \pm 7\%$  долж. (95% ДИ 36–52) и смешанный —  $41 \pm 14\%$  долж. (95% ДИ 27–55). У больных ЛАМ с нормальными показателями механики дыхания снижение ДСЛ было умеренным —  $63 \pm 35\%$  долж. (95% ДИ 35–90). Статистически значимых различий выявлено не было.

Синдромы нарушений легочного газообмена были определены у 19 больных ЛАМ. Самой частой причиной снижения ДСЛ у больных ЛАМ было наличие «воздушных ловушек» (8 больных, 42%), реже определялись синдромы смешанных нарушений газообмена (5 больных, 26%), повреждения АКМ (4 больных, 21%) и сокращения поверхности газообмена (2 больных, 11%).

При обследовании 144 больных СОД (54 мужчины — средний возраст  $38,9 \pm 12,3$  лет и 90 женщин — средний возраст  $49,8 \pm 9,3$  лет) в большинстве случаев были выявлены нарушения механики дыхания (63%) и снижение ДСЛ (58%). Наиболее характерным для СОД был рестриктивный синдром (38 больных, 42% всех случаев нарушений), реже диагностировались обструктивный (33 больных, 36% всех случаев нарушений) и смешанный (20 больных, 22% всех случаев нарушений) синдромы.

Курил 31 больной СОД (22%) и в большей части случаев — женщины (25 человек, 81%). На частоту формирования синдромов нарушений механики дыхания курение не влияло.

Обструктивный синдром нарушений у больных СОД характеризовался умеренной степенью выраженности (ОФВ<sub>1</sub> —  $84 \pm 26\%$  долж., 95% ДИ 75–92; ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ —  $0,64 \pm 0,13$ , 95% ДИ 0,60–0,69) без изменения структуры нормальной по

величине ОЕЛ (ОЕЛ —  $106 \pm 15\%$  долж., 95% ДИ 100–111; ООЛ —  $125 \pm 33\%$  долж., 95% ДИ 113–136) и был обусловлен изменениями всех отделов дыхательных путей ( $R_{tot}$  —  $0,33 \pm 0,21$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,26–0,41) без признаков экспираторного коллапса ( $R_{in}$  —  $0,26 \pm 0,15$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,21–0,31;  $R_{ex}$  —  $0,44 \pm 0,40$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,30–0,58). Формирование обструктивного типа нарушений на ранних стадиях СОД было связано с образованием эпителиоидноклеточных гранул в подслизистом слое бронхов, а на поздних — с процессами фиброобразования.

Рестриктивные нарушения у больных СОД были умеренной степени выраженности (ОЕЛ —  $86 \pm 12\%$  долж., 95% ДИ 82–90; ООЛ —  $72 \pm 13\%$  долж., 95% ДИ 68–76) и сопровождалась умеренным повышением эластичности легочной ткани ( $CR$  —  $0,73 \pm 0,25$  кПа/л, 95% ДИ 0,59–0,87). Возникновение рестриктивных нарушений при СОД на ранних стадиях заболевания было обусловлено макрофагально-лимфоцитарным альвеолитом и формированием характерных эпителиоидноклеточных гранул, а на поздних — интерстициальным фиброзом.

Смешанный синдром нарушений у больных СОД характеризовался сочетанием умеренно выраженных обструктивных нарушений ( $ОФВ_1$  —  $70 \pm 17\%$  долж., 95% ДИ 62–77) со значительным повышением эластичности легких ( $CR$  —  $0,87 \pm 0,38$  кПа/л, 95% ДИ 0,67–1,07) при нормальных значениях ОЕЛ ( $84 \pm 13\%$  долж., 95% ДИ 79–90). Обструктивная компонента смешанных нарушений была обусловлена изменениями преимущественно периферических отделов дыхательных путей ( $R_{tot}$  —  $0,29 \pm 0,15$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,23–0,36) без признаков экспираторного коллапса ( $R_{in}$  —  $0,24 \pm 0,13$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,19–0,30;  $R_{ex}$  —  $0,35 \pm 0,20$  кПа·с/л, 95% ДИ 0,26–0,44).

При всех вариантах вентиляционных нарушений у больных СОД наблюдалось умеренное снижение ДСЛ: обструктивный синдром —  $75 \pm 19\%$  долж. (95% ДИ 68–81), рестриктивный —  $71 \pm 14\%$  долж. (95% ДИ 67–76) и смешанный —  $64 \pm 15\%$  долж. (95% ДИ 57–70). У больных СОД с нормальными показателями механики дыхания изменения ДСЛ соответствовали физиологической норме ( $82 \pm 14\%$  долж., 95% ДИ 78–86) и статистически значимо отличались от групп с рестриктивными ( $p < 0,01$ ) и смешанными ( $p < 0,001$ ) нарушениями.

Синдромы нарушений легочного газообмена были определены у 71 больного СОД. Самой частой причиной снижения ДСЛ у больных СОД было повреждение АКМ (39 больных, 55%), реже определялись синдромы «воздушной ловушки» (16 больных, 23%) и сокращения поверхности газообмена (13 больных, 18%), а синдром смешанных нарушений газообмена был выявлен лишь в 3 случаях (4%).

Выявленные при первичном обследовании синдромы нарушений механики дыхания у большинства больных ИЗЛ сохранялись при динамическом наблюдении.

Среди больных ЛЛГ и ЛАМ не наблюдалось перехода от обструктивного типа нарушений к рестриктивному и лишь в одном случае (при ЛЛГ) был отмечен переход от рестриктивного паттерна к обструктивному, что позволяло считать рестриктивный синдром нарушений функциональным признаком отдельного патогенетического варианта течения болезни, характеризующегося преобладанием пролиферативных и фиброзных процессов. О таком же особом варианте течения или фенотипе заболевания свидетельствовал и обструктивный вариант вентиляционных нарушений при ИФА, определяемый только у злостных курильщиков.

Основными типами трансформации синдромов вентиляционных нарушений был переход от рестриктивного к смешанному синдрому, что свидетельствовало о прогрессировании заболевания или нормализация показателей, наблюдавшаяся в случаях успешности выбранной терапевтической тактики.

Несмотря на то, что у больных с разными нозологическими формами ИЗЛ при рестриктивном типе нарушений механики дыхания преобладал синдром сокращения поверхности газообмена, а почти в половине случаев обструктивного синдрома определялись «воздушные ловушки», при каждом варианте вентиляционных нарушений, пусть и с небольшой частотой, встречался любой из синдромов нарушений газообмена (см. таблицу 2).

Анализ результатов динамического наблюдения 45 больных ЛЛГ показал наличие взаимосвязи между синдромами нарушений легочного газообмена и стадиями развития патологического процесса в легких. При первичном обследовании больных ЛЛГ преобладал синдром повреждения АКМ (17 больных, 45% всех случаев нарушений), что соответствовало стадии пролиферации гистиоцитов и формирования гистиоцитарных инфильтратов в легких. С этой же стадией морфологических изменений было связано и возникновение синдрома повреждения АКМ при повторном обследовании 3 больных (43%) с первоначально нормальными значениями ДСЛ. Известно, что прогрессирование ЛЛГ сопровождается постепенным затуханием продукции атипичных гистиоцитов, замещением фиброзной тканью мест их скопления, формированием специфических кист и деструкцией опорных элементов легочной ткани. В динамике эти процессы функционально проявлялись появлением синдрома «воздушной ловушки» у 53% больных ЛЛГ с изначально определенным синдромом повреждения АКМ.

Взаимосвязь синдромов нарушений легочного газообмена со стадией заболевания подтверждали и полученные при изучении СОД данные. Как видно на рисунке 2, во всех случаях снижения ДСЛ у больных с 1-й стадией СОД определялся



синдром повреждения АКМ, тогда как на 4-й стадии — преимущественно синдром сокращения поверхности газообмена.



Рисунок 2 — Частота встречаемости синдромов нарушений легочного газообмена у больных СОД в зависимости от стадии заболевания: белый цвет — ДСЛ норма; черный цвет — синдром повреждения АКМ; вертикальная штриховка — синдром сокращения поверхности газообмена; косая штриховка — синдром «воздушной ловушки»; горизонтальная штриховка — синдром смешанных нарушений газообмена

Результаты исследования показали недостаточную эффективность спирометрии при диагностике вентиляционных нарушений у больных ИЗЛ — у 133 больных (32%) с выявленными при КФИВД нарушениями механики дыхания показатели спирометрии не были изменены. Полученные данные позволяют считать наиболее информативным для диагностики нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных ИЗЛ в практическом здравоохранении КФИВД, включающее в себя спирометрию, бодиплетизмографию и определение ДСЛ методом одиночного вдоха по СО.

В настоящем исследовании определение газового состава крови у больных ИЗЛ не имело самостоятельного диагностического значения при выявлении нарушений легочного газообмена, поскольку практически во всех случаях (за исключением 3 больных) изменения кислородных показателей крови определялись на фоне снижения ДСЛ. Среди больных со сниженной ДСЛ патологическое снижение  $PO_2$  было выявлено лишь в 86 случаях (21%), в то время как  $SO_2$  — в 200 случаях (49%), что дает основание рекомендовать для практической медицины использование пульсоксиметрии в качестве метода оценки эффективности легочного газообмена, дополняющего КФИВД при обследовании больных ИЗЛ.

Определение при обычной спирометрии индекса рестрикции, рассчитываемого как отношение  $ЖЕЛ/ОФВ_{пос}$ , позволяет оптимизировать отбор больных для

проведения расширенного функционального обследования в случаях, когда стандартные показатели спирометрии остаются в границах физиологической нормы. Исследование показало, что снижение индекса рестрикции менее 8,3 можно рассматривать в качестве критерия рестриктивных нарушений с чувствительностью 0,75 и специфичностью 0,86 (патент №2551954 от 28.04.2015 г.).

## ВЫВОДЫ

1. Определение ООЛ и ООЛ/ОЕЛ наряду с измерением ЖЕЛ, ОЕЛ и  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  необходимо для диагностики синдромов нарушений механики дыхания у больных ИЗЛ. Установлено, что рестриктивный синдром нарушений механики дыхания у больных ИЗЛ может проявляться снижением ООЛ при нормальных значениях ЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ и  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ , а обструктивный — увеличением ООЛ и/или ООЛ/ОЕЛ при нормальных значениях ЖЕЛ, ОЕЛ и  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ .

2. В диагностике синдромов нарушений механики дыхания у больных ИЗЛ ведущую роль играют следующие диагностические критерии: при рестриктивном синдроме — снижение ЖЕЛ и/или ОЕЛ и/или ООЛ при нормальной величине отношений  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  и ООЛ/ОЕЛ; при обструктивном — снижение  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  при отсутствии снижения ОЕЛ и ООЛ; повышение ОЕЛ, ООЛ или ООЛ/ОЕЛ при не сниженном ООЛ и нормальном  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ; при смешанном — изменение базовых диагностических показателей (ЖЕЛ,  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ , ОЕЛ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ), не удовлетворяющее критериям обструктивного или рестриктивного синдромов нарушений.

3. Приоритетным способом измерения ОЕЛ у больных ИЗЛ является бодиплетизмография, поскольку альтернативный метод определения по разведению гелия занижает значения ОЕЛ на величину невентилируемого объема, определяемого как  $\Delta ОЕЛ = ОЕЛ_{плет} - ОЕЛ_{не}$ . Установлено, что патологическое увеличение  $\Delta ОЕЛ$  у больных ИЗЛ возможно как при любом типе вентиляционных нарушений, так и при их отсутствии.

4. Определение альвеолярного объема (АО) и объема невентилируемого пространства ( $\Delta ОЕЛ$ ) позволяет классифицировать синдромы нарушений легочного газообмена — повреждения АКМ (АО и  $\Delta ОЕЛ$  норма), сокращения поверхности газообмена (АО снижен,  $\Delta ОЕЛ$  норма), «воздушной ловушки» (АО норма,  $\Delta ОЕЛ$  повышен) и смешанного характера (АО снижен,  $\Delta ОЕЛ$  повышен), что характеризует причины диффузионных нарушений и повышает информативность КФИВД у больных ИЗЛ.

5. Стандартная спирометрия мало информативна в диагностике нарушений механики дыхания у больных ИЗЛ. Установлено, что у 32% больных ИЗЛ с выявленными по результатам КФИВД нарушениями вентиляции показатели спирометрии не были изменены.

6. Комплексное применение спирометрии, бодиплетизмографии и метода определения ДСЛ при одиночном вдохе по оксиду углерода является оптимальным для характеристики функционального состояния внешнего дыхания у больных ИЗЛ в практическом здравоохранении, позволяя определять наличие и выраженность синдромов нарушений механики дыхания и легочного газообмена, уровень обструктивных нарушений (центральные или периферические отделы дыхательных путей), качественные и количественные признаки гиперинфляции легких (перестройку структуры ОЕЛ с повышением ООЛ и/или ООЛ/ОЕЛ и ΔОЕЛ).

7. Нарушения механики дыхания при ИЗЛ представлены всеми типами вентиляционных расстройств, среди которых преобладают рестриктивный (57%) и обструктивный (31%) синдромы.

8. Установлено, что при ИФА преобладающим является рестриктивный синдром нарушений механики дыхания, а обструктивный синдром диагностируется редко и только у курящих больных. При ЛАМ и ЛЛГ в большинстве случаев нарушения механики дыхания характеризуются обструктивным синдромом нарушений, тогда как рестриктивные нарушения диагностируются значительно реже и, по-видимому, являются функциональным признаком особого варианта течения заболевания, обусловленного особенностями процессов пролиферации и фиброзирования. При СОД выявлено незначительное преобладание рестриктивных нарушений над обструктивными.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Диагностический минимум при определении нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных ИЗЛ должен включать спирометрию, бодиплетизмографию и определение ДСЛ методом одиночного вдоха по оксиду углерода.

2. При проведении скрининговых исследований и отборе пациентов, нуждающихся в КФИВД, следует использовать индекс рестрикции, рассчитываемый из стандартных показателей спирометрии как отношение ЖЕЛ/ОФВ<sub>пос</sub>. Снижение индекса рестрикции менее 8,3 при нормальных показателях спирометрии определяет рестриктивный тип нарушений с чувствительностью 0,75 и специфичностью 0,86.

Использование данного критерия предполагает строгое соблюдение стандартов качественного измерения, отклонение от которых существенно снижает чувствительность метода.

3. Для оценки результатов спирометрии целесообразно использовать систему референсных значений, разработанную Р. Ф. Клементом и соавторами, или систему ЕСУС, рекомендованную ЕРО, однако использование последней предпочтительнее при оценке результатов КФИВД, поскольку референсные величины для показателей ДСЛ предлагаются только в ней.

4. Для определения границ нормальных значений показателей у больных ИЗЛ рекомендуется использовать фиксированные значения должных величин.

5. Заключение результатов КФИВД должно формироваться следующим образом:

- Определение наличия или отсутствия нарушений механики дыхания.
- При наличии нарушений — определение синдрома нарушений и его выраженности: при обструктивном — по изменению  $ОФВ_1$ , при рестриктивном — по изменению ОЕЛ. При определении смешанного синдрома нарушений выраженность каждой компоненты (обструктивной и рестриктивной) следует характеризовать отдельно.
- При наличии обструктивного или смешанного синдромов нарушений дополнительно оценивается уровень обструкции дыхательных путей: всех отделов —  $R_{tot}$  повышено или периферических —  $R_{tot}$  норма.
- Определение наличия или отсутствия нарушений легочного газообмена.
- Определение синдрома нарушений легочного газообмена с указанием степени выраженности по степени изменения ДСЛ.
- При определении синдромов сокращения поверхности газообмена и смешанных нарушений газообмена следует указать степень изменения АО.
- При определении синдрома «воздушной ловушки» и смешанных нарушений газообмена следует указать величину невентилируемого объема легких.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Baranova, O. Prognostik factors in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis / O. Baranova, M. Ilkovich, L.N. Novikova, I. Vasilchuk, I. Dvoracovskaja, M. Kameneva, V. Amosov, E. Turin, N. Korsina // Eur. Respir. J. — 1998. — Vol. 12, Suppl. 28. — N0966.

2. Баранова, О.П. Особенности современной тактики лечения и диспансерного наблюдения больных саркоидозом легких / О.П. Баранова, М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, М.Ю. Каменева, Т.П. Сесь, Н.В. Корзина, М.А. Петрицина, К.В. Добыш,

С.Ю. Кабанова, Е.С. Лебедева // VIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. трудов. — М., 1998. — NXLVIII.1.

3. Кузнецова, В.К. Функциональные легочные тесты у больных лимфангиолейомиоматозом легких / В.К. Кузнецова, Л.Н. Новикова, М.Ю. Каменева, О.П. Баранова // IX Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. трудов. — М., 1999. — NLVI 11.

4. Kameneva, M.Y. Specific features of pulmonary function tests in patients with different types of pulmonary LAM / M.Y. Kameneva, W.K. Kuznetsova, M.M. Ilkovich, L.N. Novikova, O.P. Baranova // Eur. Respir. J. — 1999. — Vol. 14, Suppl. 30 — N596.

5. Yakovleva, N.G. Characteristics of changes in mechanics of breathing and of gas exchange in pulmonary histiocytosis X patients / N.G. Yakovleva, M.Y. Kameneva, W.K. Kuznetsova, E.A. Dembo, O.P. Baranova // Eur. Respir. J. — 1999. — Vol. 14, Suppl. 30. — P. 1553.

6. Kameneva, M.Y. Pulmonary function tests in patients with different stages of pulmonary sarcoidosis / M.Y. Kameneva, N.G. Yakovleva, M.M. Ilkovich, O.P. Baranova // Eur. Respir. J. — 1999. — Vol. 14, Suppl. 30. — P. 1551.

**7. Кирюхина, Л.Д. Метод импульсной осциллометрии в диагностике нарушений механических свойств аппарата вентиляции / Л.Д. Кирюхина, В.К. Кузнецова, Е.С. Аганезова, Н.Г. Яковлева, М.Ю. Каменева // Пульмонология. — 2000. — № 2. — С. 31–36.**

8. Kameneva, M.Y. Differences in pulmonary function tests in patient with usual interstitial pneumonia and nonspecific usual interstitial pneumonia / M.Y. Kameneva, L. Novicova, N. Korzina // Eur. Respir. J. — 2001. — Vol. 18, Suppl. 33. — P. 1765.

9. Кузнецова, В.К. Методика проведения и унифицированная оценка результатов функционального исследования механических свойств аппарата вентиляции на основе спирометрии : пособие для врачей / В.К. Кузнецова, Е.С. Аганезова, Н.Г. Яковлева, М.Ю. Каменева, Л.Д. Кирюхина, А.А. Лаврушин, Ю.М. Котегов. — СПб., 2001. — 39 с.

10. Kameneva, M.Y. Lung function tests in patients with pulmonary lymphangiioleiomyomatosis / M.Y. Kameneva, L. Novicova, M. Ilkovich, O. Baranova // Turkish Thoracic Society V Annual Congress : abstract book. — 2002. — OP-029.

11. Kirykhina, L. Respiratory impedence in patients with restrictive disorders of ventilation / L. Kirykhina, L. Novicova, E.S. Aganezova, M.Y. Kameneva // Turkish Thoracic Society V Annual Congress : abstract book. — 2002. — PP-628.

12. Kirykhina, L. Parameters of the impulse oscillometry in patients with restrictive ventilatory disorders / L. Kirykhina, L. Novicova, E.S. Aganezova, M.Y. Kameneva // Turkish Thoracic Society V Annual Congress : abstract book. — 2002. — PD-006.

13. Kameneva, M.Y. New opportunities of the spirometry in differential diagnostic of obstructive and restrictive ventilatory defects / M.Y. Kameneva, W.K. Kuznetsova, E.S. Aganezova, G.A. Lubimov // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 20, Suppl. 38. — N990.

14. Baranova, O. The use plasmapheresis in the treatment of patients with IV stage of pulmonary sarcoidosis / O. Baranova, A. Amosov, M.Y. Kameneva, T. Ses, V. Voinov // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 20, Suppl. 38. — N2750.

15. Kirykhina, L. Respiratory impedance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / L. Kirykhina, L. Novicova, M.Y. Kameneva, E.S. Aganezova // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 20, Suppl. 38. — N316.

16. Yakovleva, N. Features of changes of lung mechanics and gas exchange in pulmonary histiocytosis X patients / N. Yakovleva, E. Dembo, M.Y. Kameneva, O. Baranova // Turkish Thoracic Society VI Annual Congress : abstract book. — 2003. — P. 157.

17. Новикова, Л.Н. Влияние фактора курения на развитие и течение идиопатического фиброзирующего альвеолита / Л.Н. Новикова, О.А. Суховская, Ю.М. Илькович, М.Ю. Каменева // XIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. трудов. — М., 2003. — С. 128. — N XIX.10.

18. Илькович, М.М. Саркоидоз органов дыхания, осложненный бронхиальной обструкцией / М.М. Илькович, О.П. Баранова, Л.Н. Новикова, М.Ю. Каменева // Хроническая обструктивная патология : руководство для врачей / под ред. проф. А.Н. Кокосова. — СПб. : СпецЛит, 2004. — С. 225–240.

19. Kameneva, M.Y. Differences in pulmonary function tests in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis / M.Y. Kameneva, L. Novicova, O. Baranova // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24, Suppl. 48. — N1401.

20. Kirykhina, L.D. Respiratory impedance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with different severity grades of restrictive disorders / L.D. Kirykhina, L.N. Novicova, M.Y. Kameneva, E.S. Aganezova // Turkish Thoracic Society VIII Annual Congress : abstract book. — 2005. — MS38.

21. Kameneva, M.Y. Specific features of pulmonary function tests in patients with different stages of pulmonary sarcoidosis / M.Y. Kameneva, М.М. Ilkovich, О.Р. Baranova // Turkish Thoracic Society VIII Annual Congress : abstract book. — 2005. — PP050.

22. Каменева, М.Ю. Исследование функции внешнего дыхания / М.Ю. Каменева // Интерстициальные заболевания легких : руководство для врачей ; под ред. проф. М.М. Ильковича, проф. А.Н. Кокосова. — СПб. : Нордмедиздат, 2005. — С. 50–58.

23. Каменева, М.Ю. Лейомиоматоз легких / М.М. Илькович, М.Ю. Каменева // Интерстициальные заболевания легких : руководство для врачей ; под ред. проф. М.М. Ильковича, проф. А.Н. Кокосова. — СПб. : Нордмедиздат, 2005. — С. 495–504.

24. Яковлева, Н.Г. Функциональные исследования внешнего дыхания / Н.Г. Яковлева, Е.С. Аганезова, М.Ю. Каменева, Л.Д. Кирюхина // Пневмология в пожилом и старческом возрасте : руководство для врачей ; под ред. проф. А.Н. Кокосова. — СПб. : МЕД МАСС МЕДИА, 2005. — С. 210–215.

25. Илькович, М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, И.В. Двораковская, М.Ю. Каменева // Пневмология в пожилом и

старческом возрасте : руководство для врачей ; под ред. проф. А.Н. Кокосова. — СПб. : МЕД МАСС МЕДИА, 2005. — С. 624–642.

26. Илькович, М.М. Саркоидоз органов дыхания / М.М. Илькович, О.П. Баранова, М.Ю. Каменева // Пневмология в пожилом и старческом возрасте : руководство для врачей ; под ред. проф. А.Н. Кокосова. — СПб. : МЕД МАСС МЕДИА, 2005. — С. 643–659.

27. Зубкова, С.С. Изменение показателей легочной механики и газообмена у больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / С.С. Зубкова, М.Ю. Каменева, Л.Н. Новикова // Актуальные вопросы пульмонологии и клинической аллергологии — врачу общей практики : сб. трудов научно-практической конференции XI Булатовские чтения. — СПб., 2006. — С. 15–17.

28. Kameneva, M.Y. Diagnosis of restrictive pattern using spirometry, bodyplethysmography and lung compliance measurement / M.Y. Kameneva, S.S. Zubkova, L.N. Novicova // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28, Suppl. 50. — P. 306.

29. Ses, T.P. Blood levels of the TNF-a, IFN- $\gamma$ , IL-10, TGF-b1 and lung functional parameters in patients with advanced and earlier lung sarcoidoses / T.P. Ses, O.P. Baranova, O.E. Vachanova, M.Y. Kameneva // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28, Suppl. 50. — P. 676.

30. Новикова, Л.Н. Диагностика заболеваний и состояний, осложняющихся развитием спонтанного пневмоторакса : пособие для врачей / Л.Н. Новикова, М.М. Илькович, Н.А. Репина, А.Л. Акопов, Т.И. Кадурина, М.Ю. Каменева, Б.Г. Лисочкин, В.П. Молодцова, В.И. Амосов. — СПб. : Издательство СПбГМУ, 2006. — 23 с.

31. Каменева, М.Ю. Лейомиоматоз легких (морфо-функциональное исследование / М.Ю. Каменева, И.В. Двораковская, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова, М.М. Илькович // Болезни органов дыхания. — 2007. — № 1. — С. 86–95.

32. Новикова, Л.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Клинический случай благоприятного течения заболевания / Л.Н. Новикова, Д.В. Дзадзуа, М.Ю. Каменева, А.А. Сперанская, В.Е. Перлей // Болезни органов дыхания. — 2007. — № 1. — С. 106–111.

33. Илькович, М.М. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний органов дыхания на амбулаторном этапе : пособие для врачей / М.М. Илькович, В.И. Симаненков, И.Г. Ильяшевич, А.В. Ледовая, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова, Н.А. Кузубова, М.Ю. Каменева ; под ред. проф. М.М. Ильковича, проф. В.И. Симаненкова. — СПб. : Нордмедиздат, 2007. — 76 с.

34. Каменева М.Ю. Функциональный мониторинг лекарственной терапии в пульмонологии / М.Ю. Каменева // Клинико-лабораторный консилиум. — 2007. — № 19. — С. 26–30.

35. Kirykhina, L.D. Frequency dependence of respiratory resistance in patients with idiopathic fibrosis // L.D. Kirykhina, L.N. Novikova, M.Y. Kameneva, N.G. Yakovleva // Turkish Thoracic Society X Annual Congress : abstract book. — 2007. — PD262.

36. Kameneva, M.Y. New opportunities of spirometry in diagnostics different types of ventilatory disorders / M.Y. Kameneva, W.K. Kuznetsova, E.S. Aganezova, G.A. Lubimov // Turkish Thoracic Society X Annual Congress : abstract book. — 2007. — PD253.

37. Kameneva, M. Lung function and morphological changes in lymphangioliomyomatosis / M. Kameneva, I. Dvoracovskaja, L. Novicova, O. Baranova // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 30. — E554.

38. Kirykhina, L.D. Frequency dependence of respiratory resistance in patients with idiopathic fibrosis // L.D. Kirykhina, L.N. Novikova, M.Y. Kameneva, N.G. Yakovleva // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 30. — E3435.

**39. Илькович, М.М. Лимфангиолейомиоматоз легких: трудности диагностики / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, И.В. Двораковская, М.Ю. Каменева // Доктор.Ру. — 2008. — № 5. — С.40–44.**

40. Новикова, Л.Н. Гистиоцитоз X легких (клинический случай подострого течения у взрослых) / Л.Н. Новикова, Д.В. Дзадзуа, М.Ю. Каменева, А.А. Сперанская, И.В. Двораковская, А.С. Агишев // Болезни органов дыхания. — 2010. — № 1. — С. 77–82.

41. Илькович, М.М. Лимфангиолейомиоматоз легких / М.М. Илькович, И.В. Двораковская, М.Ю. Каменева // Диссеминированные заболевания легких ; под ред. проф. М.М. Ильковича. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 404–418.

**42. Новикова, Л.Н. Совершенствование диагностики идиопатического фиброзирующего альвеолита / Л.Н. Новикова, М.М. Илькович, А.А. Сперанская, И.В. Двораковская, М.Ю. Каменева // Врач. — 2011. — № 3. — С. 10–14.**

**43. Новикова, Л.Н. Результаты применения лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / Л.Н. Новикова, А.С. Захарова, Д.В. Дзадзуа, О.П. Баранова, Н.В. Корзина, А.А. Сперанская, А.Ю. Гичкин, М.Ю. Каменева, О.А. Суховская // Доктор.Ру. — 2011. — № 6. — С. 50–54.**

44. Kirykhina, L.D. Detection pulmonary disorders using impulse oscillometry in patients with extrinsic allergic alveolitis // L.D. Kirykhina, G.P. Orlova, M.Y. Kameneva // Turkish Thoracic Society XIV Annual Congress : abstract book. — 2011. — SS-106.

45. Kirykhina, L.D. Diagnostics of loss in lung elastic recoil pressure using impulse oscillometry and bodyplethysmography // L.D. Kirykhina, M.Y. Kameneva // Eur. Respir. J. — 2011. — Vol. 38, Suppl. 55. — P. 1186.

46. Юрьева, О.А. Изменение легочной механики и газообмена у больных с гистиоцитозом X легких / О.А. Юрьева, М.Ю. Каменева, А.В. Тишков // Актуальные проблемы патофизиологии : сб. трудов XVIII межгородской конференции молодых ученых ; под ред. Т.Д. Власова, В.И. Николаева. — СПб. : Издательство СПбГМУ, 2012. — С. 149–150.

47. Baranova, O. Diagnosing and treating of lymphangioliomyomatosis / O. Baranova, M. Ilkovich, L. Novicova, I. Dvoracovskaya, M. Kameneva, A. Speranskaia, V. Perley // Дорога жизни : сб. трудов I Евразийской конференция по редким заболеваниям и



редким лекарствам. III Всероссийской конференции по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям. — СПб. : Человек, 2012. — С. 50–51.

48. Kameneva, M. Comparison of different predicted and lower limit of normal (LLN) in ventilation disorders detection / M. Kameneva, A. Tishkov, A. Vykhova, V. Trofimov // Eur. Respir. J. — 2012. — Vol. 40, Suppl. 56. — P. 3202.

49. Kameneva, M. Specific features of pulmonary mechanics and gas exchange in patients with histiocytosis X (HX) / M. Kameneva, N. Korzina, O. Yuryeva, A. Tishkov // Eur. Respir. J. — 2012. — Vol. 40, Suppl. 56. — P. 703.

**50. Каменева, М.Ю. Анализ согласованности некоторых референсных систем при интерпретации результатов спирометрии / М.Ю. Каменева, А.В. Тишков, А.В. Быхова, М.А. Похазникова, В.И. Трофимов // Российский семейный врач. — 2012. — Т. 16, № 2. — С. 23–28.**

**51. Каменева, М.Ю. Стратегия применения легочных функциональных тестов в работе врача общей практики / М.Ю. Каменева // Российский семейный врач. — 2012. — Т. 16, № 2. — С. 4–8.**

52. Kameneva, M. Lymphangioliomyomatosis: functional and morphological characteristics in 36 patients / M. Kameneva, I. Dvorakovskaya, O. Baranova. // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42, Suppl. 57. — P. 2518.

53. Kameneva, M. Changes in pulmonary gas exchange in histiocytosis X patients depending on the type of ventilation disorders / M. Kameneva, O. Yuryeva, A. Tishkov, N. Korsina, V. Trofimov. // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42, Suppl. 57. — P. 2520.

54. Semenova, E. Relationship between the impulse oscillometry parameters and the lung damage in idiopathic pulmonary fibrosis patients / E. Semenova, M. Kameneva, A. Tishkov, V. Trofimov, L. Novikova // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42, Suppl. 57. — P. 1284.

55. Baranova, O. Difficulties of diagnosis of pulmonary embolism (PE) in patients with lymphangioliomyomatosis (LAM) // O. Baranova, L. Novikova, M. Kameneva, A. Speranskaya, I. Dvorakovskaya. // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42, Suppl. 57. — P. 414.

56. Novikova, L. Desquamative interstitial pneumonia: Follow-up of 17 patients // L. Novikova, Y. Ilkovich, D. Dzadzua, A. Speranskaya, I. Dvorakovskaya, M. Kameneva. // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42, Suppl. 57. — P. 2375.

**57. Каменева, М.Ю. Анатомические и функциональные изменения в системе внешнего дыхания у больных гистиоцитозом Х легких с наличием очагов в легочной ткани / М.Ю. Каменева, А.А. Сперанская, А.В. Тишков, Л.Н. Новикова // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. — 2013. — № 29. — С.144–148.**

**58. Тишков, А.В. Применение деревьев решений для интерпретации нарушений механики дыхания и легочного газообмена / А.В. Тишков, М.Ю. Каменева, А.А. Гладской, А.И. Гунченко, В.И. Трофимов // Вестник Тверского**

государственного университета. Серия: Биология и экология. — 2013. — № 29. — С. 264–271.

59. Сперанская, А.А. Компьютерная томография в оценке причин рестриктивных нарушений у пациентов с гистиоцитозом Х легких / А.А. Сперанская, М.Ю. Каменева, Л.Н. Новикова, В.В. Амосов, М.А. Васильева // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2013. — № 6. — С. 12–15.

60. Св. №2013616758, Российская Федерация: Каменева М.Ю., Тишков А.В., Громова А.В., Семенова Е.М. Аналитическая программная система учета показателей внешнего дыхания // Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. — 2013. — № 9.

61. Kameneva, M. Functional changes in patients with pulmonary histiocytosis X (PHX) with nodules in the lungs / М. Kameneva, A. Tishkov, A. Speranskaya, V. Trofimov // Turkish Thoracic Society XVI Annual Congress : abstract book. — 2013. — P. 069.

62. Св. №2014620056, Российская Федерация: Каменева М.Ю., Трофимов В.И., Тишков А.В. База данных интерстициальных заболеваний легких // Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. — 2014. — № 2 (88).

63. Каменева, М.Ю. Сложности диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений / М.Ю. Каменева, А.В. Тишков, В.И. Трофимов // Функциональная диагностика-2014 : сб. трудов VI Всероссийской конференции. — М., 2014. — С. 152.

64. Kameneva, M. The morphology and lung function in lymphangiomyomatosis patients / М. Kameneva, I. Dvorakovskaya, O. Baranova // Turkish Thoracic Society XVII Annual Congress : abstract book. — 2014. — P. 628.

65. Tishkov, A. The choice of reference values for interpretation of spirometry / A. Tishkov, М. Kameneva, A. Gromova, V. Trofimov // Turkish Thoracic Society XVII Annual Congress : abstract book. — 2014. — P. 442.

66. Kameneva, M. Determining spirometry and body plethysmography normal limits in restrictive ventilation disorders / М. Kameneva, A. Tishkov, V. Trofimov // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 44, Suppl. 58. — P. 4263.

67. Kameneva, M. Changes in lung mechanics and gas exchange in patients with pulmonary sarcoidosis / М. Kameneva, D. Syrtsova, O. Baranova, A. Speranskaya, O. Yuryeva, A. Tishkov // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 44, Suppl. 58. — P. 4271.

68. Каменева, М.Ю. Оценка эффективности различных способов определения нормальных значений параметров механики дыхания при диагностике рестриктивного типа вентиляционных нарушений / М.Ю. Каменева // Российский семейный врач. — 2014. — № 2. — С. 24–28.

69. Каменева, М.Ю. Информативность спирометрии в диагностике нарушений механики дыхания у больных интерстициальными заболеваниями

легких / М.Ю. Каменева, В.И. Трофимов, А.В. Тишков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2015. — № 55. — С. 8–14.

70. Каменева, М.Ю. Синдромы нарушений легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких / М.Ю. Каменева / Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2015. — № 56. — С. 14–20.

71. А.с. №2551954, Российская Федерация: Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Способ диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений у пациентов с нормальной величиной жизненной емкости легких // Изобретения. Полезные модели. — 2015. — № 16.

72. Св. №2015616141, Российская Федерация: Тишков А.В., Каменева М.Ю., Трофимов В.И. Автоматизированное заключение о результатах спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способности и растяжимости легких // Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. — 2015. — № 6 (104).

73. Каменева, М.Ю. Нерешенные вопросы диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений / М.Ю. Каменева, А.В. Тишков, В.И. Трофимов // Пульмонология. — 2015. — Т. 25, № 3. — С. 363–367.

74. Kameneva, M. Ventilation disorders dynamics and morphological changes in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) / М. Kameneva, I. Dvorakovskaya, O. Yurieva, O. Baranova, V. Trofimov // Eur. Respir. J. — 2015. — Vol. 46, Suppl. 59. — P. 3818.

75. Сперанская, А.А. Компьютерная томография в оценке формирования различных типов пневмофиброза у больных интерстициальными заболеваниями легких / А.А. Сперанская, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова, И.В. Двораковская, М.Ю. Каменева, Н.А. Амосова // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2015. — №. 4 — С. 5–11.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКМ — альвеолярно-капиллярная мембрана

АО — альвеолярный объем

АТО — Американское торакальное общество

БА — бронхиальная астма

ДИ — доверительный интервал

ДСЛ — диффузионная способность легких

долж. — должная величина

ЕРО — Европейское респираторное общество

ЕСУС — Европейское сообщество угля и стали (European Coal and Steel Community)

ЖЕЛ — жизненная емкость легких

ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких

- ИФА — идиопатический фиброзирующий альвеолит
- КФВД — комплексное функциональное исследование внешнего дыхания
- ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз
- ЛЛГ — легочный лангергансоклеточный гистиоцитоз
- НГН — нижняя граница нормы
- ОЕЛ — общая емкость легких
- ОЕЛ<sub>плет</sub> — ОЕЛ, измеренная методом бодиплетимографии
- ОЕЛ<sub>Не</sub> — ОЕЛ, измеренная по разведению гелия (He)
- ООЛ — остаточный объем легких
- ООЛ/ОЕЛ — доля ООЛ в структуре ОЕЛ
- ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду
- ОФВ<sub>ПОС</sub> — объем форсированного выдоха, при котором достигается ПОС
- ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ — индекс (тест) Тиффно
- ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — индекс Генслера
- ПОС — пиковая объемная скорость
- СОД — саркоидоз органов дыхания
- ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ
- ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
- ЭВМ — электронная вычислительная машина
- CL<sub>stat</sub> — статическая растяжимость легких
- СО — оксид углерода (монооксид углерода)
- CR — индекс ретракции легких (coefficient of retraction)
- Nhanes — исследование здоровья и питания населения США  
(National Health and Nutrition Examination Survey)
- PO<sub>2</sub> — напряжение кислорода в крови
- r — коэффициент корреляции Пирсона
- R<sub>in</sub> — бронхиальное сопротивление вдоха
- R<sub>ex</sub> — бронхиальное сопротивление выдоха
- R<sub>tot</sub> — общее бронхиальное сопротивление
- SO<sub>2</sub> — насыщение крови кислородом
- ΔОЕЛ — разница ОЕЛ<sub>плет</sub> и ОЕЛ<sub>Не</sub> или невентилируемый объем легких