УДК [616.24+616.37]-003.4-004-092

Метод вымывания азота при множественном дыхании и структурные изменения бронхолегочной системы у взрослых больных муковисцидозом

А.В.Черняк [1, 2], Г.В.Неклюдова [1], С.А.Красовский [1, 2], К.Ю.Михайличенко [1, 3], Ж.К.Науменко [1, 2], Г.Э.Поливанов [2]

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. М.П.Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы»: 124489, Зеленоград, Москва, Каштановая аллея, 2, стр. 7

Информация об авторах:

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2001-5504*)

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (SPIN-код: 8956-9125, Author ID: 394036, ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9509-0867*)

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач-пульмонолог отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9642-0947*)

Михайличенко Кирилл Юрьевич – научный сотрудник лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы им. М.П.Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел: (968) 822-63-35; e-mail: kirr.mih@gmail.com (SPIN-код: 1275-4522; Author ID: 1019147, ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9795-7022*)

Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 270-27-16; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (SPIN-код: 7191-1758, Author ID: 687383, ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4804-6142*)

Поливанов Гайк Эдуардович – к. м. н., врач-рентгенолог кабинета компьютерной томографии рентгеновского отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 124-78-15; e-mail: pulmoct@gmail.com

Резюме

Целью данной работы явилась оценка функциональных и структурных нарушений бронхолегочной системы, выявленных с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у взрослых пациентов с муковисцидозом (МВ), и определение корреляции между ними. **Материалы и методы.** В поперечное исследование были включены больные МВ (n = 54: 20 мужчин, 34 женщины; медиана возраста – 25 лет) и здоровые добровольцы (n = 32: 12 мужчин, 20 женщин; медиана возраста – 25 лет). Проводились комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) – спирометрия, бодиплетизмография и измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), вымывания азота при множественном дыхании (ВАМД) и КТВР. Одышка оценивалась по модифицированной шкале одышки (*Modified Research Council* – mMRC). Измерения ВАМД проводились с использованием модуля *Easy-One Pro*, MBW (NDD *Medizintechnik* AG, Швейцария). Анализ данных КТВР в соответствии с классификацией по шкале *Bhalla* выполнялся двумя независимыми опытными врачами-рентгенологами. **Результаты**. Среднее значение (± *SD*) объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составило 63 ± 26 $\%_{долж.}$, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – 86 ± 20 $\%_{долж.}$, соотношения $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ – 61 ± 15 %; остаточного объема легких (ООЛ) – 220 ± 71 $\%_{долж.}$, соотношения ООЛ / общая емкость легких (ОЕЛ) – 48 ± 13 %, внутригрудного объема газа – 150 ± 33 $\%_{долж.}$, DL_{CO} – 80 ± 16 $\%_{долж.}$, индекса легочного клиренса (LCI) – 16,9 ± 5,0; отношения моментов (MR_2) – 54,7 ± 34,1. У всех больных выявлены бронхоэктазы с преимущественным поражением > 9 сегментов и поражение бронхов от *V* генерации и дистальнее. Перибронхиальная инфильтрация и мукоидные пробки также диагностированы практически у всех пациентов (94 и 96 % соответственно), в то время как бронхогенные кисты или абсцессы, ателектазы / консолидация, буллы или эмфизема выявлялись достаточно редко (30, 35, 20 и 17 % случаев соответственно). Параметры ВАМД статистически значимо коррелировали как с параметрами ФВД, так и данными КТВР. **Заключение**. У взрослых больных МВ присутствует значительная неравномерность легочной вентиляции, прогрессирующая по мере нарастания структурных повреждений бронхолегочной системы и ухудшения ФВД. При статистически значимом увеличении MR подчеркивается вовлечение в патологический процесс не только центральных, но и периферических дыхательных путей. Установлено, что у взрослых больных МВ существует сильная корреляционная связь между LCI и выраженностью структурных изменений, определяемых с помощью КТВР, сопоставимая по силе и значимости с $ОФВ_1$.

Ключевые слова: метод вымывания азота при множественном дыхании, муковисцидоз, взрослые.

Для цитирования: Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Красовский С.А., Михайличенко К.Ю., Науменко Ж.К., Поливанов Г.Э. Метод вымывания азота при множественном дыхании и структурные изменения бронхолегочной системы у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 193–203. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203

Nitrogen leaching in multiple breathing and structural changes in the bronchopulmonary system in adult patients with cystic fibrosis

Alexandr V. Chernyak [1, 2], Galina V. Neklyudova [1], Stanislav A. Krasovskiy [1, 2], Kirill Yu. Mikhaylichenko [1, 3], Zhanna K. Naumenko [1, 2], Gayk E. Polivanov [2]

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

2 – D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia;

3 – M.P.Konchalovskiy City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: Kashtanovaya all. 2, build. 7, Moscow, Zelenograd, 7124489, Russia

Author information

Alexander V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; functional diagnostic medicine practitioner, Department of functional and ultrasound diagnostics, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2001-5504*)

Galina V. Neklyudova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (SPIN: 8956-9125; Author ID: 394036; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9509-0867*)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior scientist of the Cystic fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Pulmonologist of the Cystic Fibrosis Department, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9642-0947*)

Kirill Yu. Mikhaylichenko, Researcher, Laboratory of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Radiologist, department of radiology, M.P.Konchalovskiy City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (968) 822-63-35; e-mail: kirr.mih @gmail.com (SPIN: 1275-4522; Author ID: 1019147; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9795-7022*)

Zhanna K. Naumenko, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; functional diagnostic medicine practitioner, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (903) 270-27-16; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (SPIN: 7191-1758; Author ID: 687383; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4804-6142*)

Gayk E. Polivanov, Candidate of Medicine, Radiologist, X-ray computed tomography cabinet, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 124-78-15; e-mail: pulmoct@gmail.com

Abstract

The aim of this work was to assess the functional and structural disorders of the bronchopulmonary system detected by high-resolution computed tomography (HRCT) in adult patients with cystic fibrosis (CF), and to determine the correlation between them. **Methods**. A cross-sectional study included patients with CF (n = 54: 20 male and 34 female; median age 25 years) and healthy volunteers (n = 32: 12 male, 20 female; median age 25 years). A complex study of the pulmonary function test (PFT) was carried out; it included spirometry, bodyplethysmography and measurement of the diffusing lung capacity for carbon monoxide (DL_{CO}), nitrogen leaching in multiple respiration (NLMR) and HRCT. Dyspnea was assessed using the Modified Research Council Scale (mMRC). NLMR measurements were performed using the Easy-One Pro module, MBW (NDD Medizintechnik AG, Switzerland). Analysis of HRCT data according to the Bhalla classification was performed by two independent, experienced radiologists. **Results**. The mean value (± *SD*) of the forced expiratory volume for 1 second (FEV_1) was 63 ± 26% of the proper value, forced vital capacity of the lungs (FVC) was 86 ± 20% of the proper value, the ratio of FEV_1/FVC was 61 ± 15%; residual lung volume (RLV) was 220 ± 71% of the proper value, the ratio of RLV/ total lung capacity (TLC) was 48 ± 13%, intrathoracic gas volume was 150 ± 33% of the proper value, DL_{CO} was 80 ± 16% of the proper value, lung clearance index (LCI) was 16.9 ± 5.0; moment ratio (MR_2) was 54.7 ± 34.1. Bronchoectases with predominant lesions of > 9 segments and bronchial lesions from V generation and more distal were found in all patients. Peribronchial infiltration and mucoid plugs were also diagnosed in almost all patients (94 and 96%, respectively), while bronchogenic cysts or abscesses, atelectasis/consolidation, bullae or emphysema were rarely detected (in 30, 35, 20, and 17% of cases, respectively). The parameters of NLMR were statistically significantly correlated with both the PFT parameters and the HRTC data. **Conclusion**. In adult patients with CF, there is a significant unevenness of pulmonary ventilation, progressing as structural damage to the bronchopulmonary system increases and the PFT worsens. With a statistically significant increase in MR, the involvement of not only the central, but also peripheral airways in the pathological process is emphasized. It has been established that in adult CF patients there is a strong correlation between LCI and the severity of structural changes, detected by HRCT, comparable in strength and significance to FEV_1.

Key words: nitrogen leaching method during multiple respiration, cystic fibrosis, adults.

For citation: Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Krasovskiy S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Naumenko Zh.K., Polivanov G.E. Nitrogen leaching in multiple breathing and structural changes in the bronchopulmonary system in adult patients with cystic fibrosis. *Russian Pulmonology.* 2020; 30 (2): 193–203 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203

Муковисцидоз (МВ) – орфанное заболевание, которое характеризуется персистирующим с раннего возраста инфекционным и воспалительным процессом в органах дыхания, что приводит к обструкции дыхательных путей и прогрессирующему снижению функции внешнего дыхания (ФВД). Патологический процесс начинается в периферических дыхательных путях, но в конечном итоге затрагивает и более крупные дыхательные пути и приводит к нарушению их структуры и функции – бронхоэктазам. За последние десятилетия в России, как и в мире, достигнут значительный прогресс в лечении МВ, что привело к увеличению продолжительности жизни больных [1, 2]. В результате доля взрослых пациентов в России в 2017 г. составила 22 % [3]. При этом в большинстве случаев причинами заболеваемости и смертности при МВ являются заболевания органов дыхания [1]. Регулярный мониторинг проходимости

дыхательных путей позволяет своевременно проводить противовоспалительное лечение и сдерживать прогрессирование заболевания [4]. В настоящее время необходим поиск еще более чувствительных методов и маркеров для выявления и оценки степени поражения бронхолегочной системы при МВ [4, 5].

Спирометрия – по-прежнему самый распространенный и востребованный метод оценки бронхиальной проходимости, который можно рассматривать как первый, начальный этап исследования ФВД. Одним из основных показателей спирометрии является объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$). Показано, что в большинстве случаев $ОФВ_1$ коррелирует с тяжестью симптомов и прогнозом заболевания [6, 7], однако у ряда пациентов динамика показателя $ОФВ_1$ не позволяет прогнозировать течение заболевания. Кроме того, $ОФВ_1$ не очень чувствителен при ранних проявлениях заболевания органов дыхания у больных МВ [8]. Важную роль в диагностике функциональных нарушений и оценке прогноза у больных МВ играют и другие функциональные методы, такие как бодиплетизмография и диффузионный тест. Бодиплетизмография позволяет определить степень гиперинфляции легких и наличие воздушных ловушек, тогда как снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) помогает идентифицировать больных МВ с тяжелой степенью легочной патологии. В последние годы широкое распространение получил метод вымывания азота при множественном дыхании (ВАМД) для выявления ранних нарушений ФВД у детей с МВ и оценки неравномерности вентиляции легких. ВАМД не является новым методом, он используется с 1950-х годов [9]. Благодаря техническому прогрессу указанная методика стала более доступной и менее трудоемкой, что позволило внедрить ВАМД в повседневную клиническую практику. Показатели, получаемые с помощью ВАМД, такие как индекс легочного клиренса (*lung clearance index* – LCI) и отношение моментов (MR_1 и MR_2), позволяют диагностировать нарушение ФВД на ранних этапах и являются более сильными предикторами прогрессирования заболевания по сравнению со спирометрией [10]. Также установлено, что по сравнению со спирометрией ($ОФВ_1$) или бодиплетизмографией (соотношение остаточного объема (ООЛ) и общей емкости (ОЕЛ) легких), использование метода ВАМД позволяет лучше разграничить больных МВ с ранними проявлениями нарушений ФВД и здоровых людей [8].

В настоящее время «золотым стандартом» для оценки структурных изменений бронхолегочной системы является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки. Показано, что КТВР является более чувствительным методом по сравнению со спирометрией для раннего выявления патологии органов дыхания при МВ [11, 12] и оценки прогрессирования заболевания [13, 14]. При обследовании детей с МВ продемонстрировано, что параметры ВАМД являются более чувствительными по сравнению со спирометрическими данными и могут обладать даже более высокой чувствительностью по сравнению с КТВР для выявления ранних патологических нарушений при МВ. По данным единственной отечественной работы по указанной тематике, при анализе результатов комплексного исследования ФВД и КТВР у взрослых больных МВ выявлено, что количество бронхоэктазов и генерация пораженных бронхов статистически значимо коррелируют с $ОФВ_1$, но не с ООЛ [15]. При этом в комплексное исследование ФВД не включался метод ВАМД.

Таким образом, актуальность настоящего исследования определена недостаточностью данных о роли ВАМД при оценке взаимосвязи функциональных и структурных изменений у взрослых больных МВ.

Целью данного исследования явилась оценка функциональных и структурных нарушений у взрослых больных МВ и определение корреляционных связей между ними.

Материалы и методы

В поперечное обсервационное исследование были включены больные МВ в возрасте 18–45 лет (n = 57: 23 (40 %) мужчины, 34 (60 %) женщины; медиана возраста – 25 лет) и здоровые добровольцы в возрасте 22–40 лет (n = 32: 12 (37,5 %) мужчин, 20 (62,5 %) женщин; медиана возраста – 25 лет). Все больные МВ, госпитализированные в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», получали лечение и наблюдались в декабре 2019 – марте 2020 гг. Диагноз МВ установлен на основании клинической картины заболевания, генетического исследования и / или положительного потового теста. В качестве добровольцев выступили студенты и ординаторы медицинских образовательных учреждений.

На момент исследования все больные МВ находились в состоянии клинической ремиссии, что определялось отсутствием изменений клинических симптомов и стабильными показателями бронхиальной проходимости – $ОФВ_1$ составлял $\geqslant$ 90 % от лучших значений за последний год. Все пациенты получали комплексную многокомпонентную терапию согласно международным и национальным рекомендациям [16] – отхаркивающее, бронхолитическое, антибактериальное, противовоспалительное, желчегонное лечение, ряд больных – заместительную терапию панкреатическими ферментами. Кроме медикаментозного лечения, ряд пациентов выполняли предписания по кинезитерапии, при наличии показаний проводилась кислородотерапия в сочетании с неинвазивной вентиляцией легких или без таковой.

У всех больных МВ и добровольцев выполнялось комплексное исследование ФВД (форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение

DL_{CO}) и ВАМД. У больных МВ все функциональные исследования проводились после физиотерапии и ингаляционной лекарственной терапии. Исследования проводились с помощью диагностической системы *Master Screen-Body/Diff* (*Care Fusion*, Германия), тест ВАМД – с помощью *Easy-One Pro*, MBW *Module* (NDD *Medizintechnik* AG, Швейцария). Все диагностические процедуры выполнялись в один и тот же день одним и тем же врачом. Спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест и ВАМД выполнялись с соблюдением стандартов качества исследований Американского торакального и Европейского респираторного обществ [17–20]. DL_{CO} оценивалось при однократном вдохе газовой смеси, содержащей монооксид углерода (CO), с задержкой дыхания [19]. Дыхательный объем при выполнении ВАМД составлял примерно 1 л (950–1 400 мл). Повторное измерение проводилось через промежуток времени, рассчитанный автоматически с помощью программного обеспечения и достаточный для восстановления концентрации азота в выдыхаемом воздухе до исходного значения. Для каждого пациента регистрировалось среднее значение ⩾ 3 воспроизводимых технически удовлетворительных измерений [20]. По причине невозможности выполнения ВАМД из-за кашля из исследования были исключены трое больных МВ. Таким образом, анализировались данные 54 больных МВ – 20 (37 %) мужчин и 34 (63 %) женщин (средний возраст – 26,3 ± 6,5 года).

Проанализированы следующие параметры:

- спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25–75}$);
- бодиплетизмография: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ОЕЛ, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, внутригрудной объем газа (ВГО), общее бронхиальное сопротивление ($R_{aw общ.}$);
- диффузионный тест: DL_{CO} и K_{CO} (отношение DL_{CO} к альвеолярному объему – V_A) с коррекцией на содержание гемоглобина;
- ВАМД: функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), LCI, моменты 0 (M_0), MR_1 и MR_2.

При анализе показателей, полученных в результате комплексного исследования ФВД, использовались должные значения для общей популяции, которые рассчитывались по формулам Европейского объединения угля и стали (*European Coal and Steel Community* – ECSC, 1993) [21] с учетом антропометрических характеристик (пол, возраст, рост). Результаты выражались в процентах от должного значения ($\%_{долж.}$) – полученное / должное значение × 100 %. Показатели ВАМД больных МВ сравнивались с таковыми у добровольцев. Перед исследованием ФВД измерялись рост и масса тела (без обуви и верхней одежды).

У больных МВ оценивалась также одышка с помощью модифицированной шкалы одышки (*Modified Research Council* – mMRC) – от 0 (одышка только при очень интенсивной нагрузке) до 4 (одышка не позволяет выйти из дома или появляется при одевании или раздевании) [22].

В генетическом статусе больных МВ доминировали «тяжелые» генотипы (n = 34). Микробиологический профиль респираторного тракта был представлен преимущественно грамотрицательной флорой (n = 45) – хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* (n = 42), *Achromobacter spp.* (n = 3). Дыхательные пути 9 пациентов были инфицированы *Staphylococcus aureus.*

КТВР выполнялось у всех больных МВ на 160-срезовом спиральном компьютерном томографе *Aquilion* PRIME 160 (*Toshiba*, Япония) в интервале ± 2 дня от функционального исследования. Сканирование проводилось на глубоком вдохе пациента (толщина среза – 0,5 мм в спиральном режиме томографирования).

Выраженность структурных изменений органов грудной клетки оценивалась для каждого больного МВ в соответствии с классификацией, предложенной *M.Bhalla et al.* [23], двумя независимыми опытными врачами-рентгенологами, не ознакомленными с клинической картиной и результатами ФВД больных МВ. Каждый врач-рентгенолог анализировал компьютерные томограммы и выставлял баллы на основании выраженности и распространенности 9 рентгеноморфологических признаков – выраженность бронхоэктазов, перибронхиальная инфильтрация, количество бронхоэктазов, количество мукоидных пробок, бронхогенные кисты или абсцессы, генерация пораженных бронхов, количество булл, эмфизематозные изменения, а также ателектаз или консолидация [23]. Кроме того, вычислялся суммарный балл. Баллы, рассчитанные врачами-рентгенологами по каждому рентгеноморфологическому признаку для каждого больного МВ, суммировались и делились на 2. Таким образом, при статистическом анализе использовались средние значения.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства от 18.12.19 № 06-19.

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого показателя закону нормального распределения (W-тест Шапиро–Уилка) и представлены как среднее ± стандартное отклонение (*SD*), медианы (*Me*) (нижний квартиль; верхний квартиль). Число пациентов (n) использовалось для категориальных переменных. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера, непрерывные переменные – с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Пульмонология. 2020; 30 (2): 193–203. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203

Результаты и обсуждение

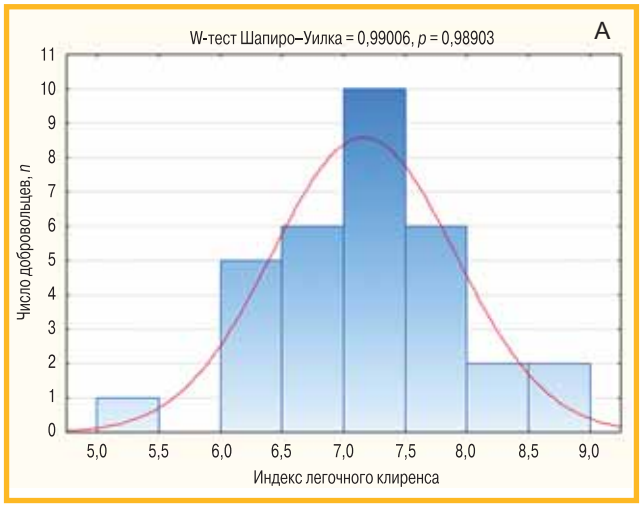
В группе обследованных больных МВ среднее значение ОФВ$_1$ составило 62,6 ± 26,0 %$_{должн.}$; медиана одышки составила 0 (0–1) баллов по шкале mMRC. У добровольцев не выявлено нарушений легочной вентиляции и легочного газообмена. Характеристика больных МВ и добровольцев, а также значения показателей легочной вентиляции, легочного газообмена и ВАМД представлены в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика больных муковисцидозом и здоровых добровольцев
Table 1
Characterization of patients with cystic fibrosis and healthy volunteers

Показатель	Больные МВ *n* = 54	Здоровые добровольцы *n* = 32
Возраст, годы	26,3 ± 6,5 25,0 (21,0–31,0)	26,5 ± 4,4 25,0 (23,0–28,5)
Пол:		
• мужской	20	12
• женский	34	20
Рост, см	166 ± 8 166 (158–172)	171 ± 9 171 (166–176)*
ИМТ, кг / м^2	19,7 ± 2,7 19,2 (18,0–21,5)	23,1 ± 4,2 22,1 (19,7–25,1)***
ФЖЕЛ, %$_{должн.}$	86,1 ± 20,3 89,3 (67,9–100,7)	113,3 ± 10,3 115,3 (104,9–118,3)***
ОФВ$_1$, %$_{должн.}$	62,6 ± 26,0 58,9 (40,0–84,6)	108,2 ± 9,9 108,7 (99,5–116,8)***
ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ, %	60,6 ± 15,1 60,4 (48,7–73,6)	82,3 ± 7,2 81,9 (76,8–89,2)***
СОС$_{25–75}$, %$_{должн.}$	32,5 ± 27,2 21,7 (10,6–50,1)	89,5 ± 20,3 89,3 (74,1–101,1)***
ЖЕЛ, %$_{должн.}$	86,0 ± 19,6 87,9 (69,1–98,4)	111,6 ± 9,7 113,6 (104,1–118,4)***
ОЕЛ, %$_{должн.}$	123,3 ± 14,8 119,8 (110,5–134,4)	122,6 ± 10,0 122,2 (118,6–129,6)
ВГО, %$_{должн.}$	150,3 ± 32,9 145,2 (129,0–166,1)	134,4 ± 17,2 134,3 (124,4–145,1)*
ООЛ, %$_{должн.}$	220,1 ± 70,8 214,0 (160,6–273,1)	148,8 ± 27,7 139,6 (125,7–167,3)***
ООЛ / ОЕЛ, %	47,7 ± 12,9 45,4 (35,8–57,9)	31,9 ± 5,5 31,3 (27,7–35,6)***
R$_{aw общ.}$, кПа·с / л	0,58 ± 0,31 0,50 (0,32–0,75)	0,20 ± 0,07 0,20 (0,16–0,25)***
D$_{CO}$, %$_{должн.}$	79,9 ± 16,1 79,3 (70,5–91,1)	92,6 ± 11,3 94,0 (84,0–101,2)***
K$_{CO}$, %$_{должн.}$	98,4 ± 11,7 97,2 (90,4–105,8)	89,2 ± 11,1 90,8 (79,5–96,9)***
ФОЕ, %$_{должн.}$	94,2 ± 21,9 92,5 (76,0–109,0)	108,1 ± 19,4 106,5 (95,0–116,5)**
ВГО–ФОЕ, л	1,60 ± 0,86 1,42 (1,15–1,99)	0,78 ± 0,40 0,84 (0,49–1,02)***
LCI	16,92 ± 4,97 17,42 (12,56–20,62)	7,16 ± 0,74 7,17 (6,63–7,59)***
ДО, л	0,84 ± 0,23 0,92 (0,61–1,00)	0,97 ± 0,21 1,03 (0,94–1,11)*
ЧДД в минуту	15,5 ± 4,1 15,5 (13,1–16,9)	15,6 ± 3,0 16,1 (14,0–17,6)
M$_0$	1,57 ± 0,16 1,58 (1,46–1,68)	1,28 ± 0,09 1,27 (1,23–1,31)***
MR$_1$	4,95 ± 1,68 5,08 (3,47–6,02)	1,94 ± 0,19 1,92 (1,85–2,02)***
MR$_2$	54,74 ± 34,12 53,19 (26,37–73,33)	7,13 ± 1,60 6,82 (6,13–7,77)***

Примечание: МВ – муковисцидоз; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС$_{25–75}$ – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем газа; ООЛ – остаточный объем легких; R$_{aw общ.}$ – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL$_{CO}$ – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КСО – отношение показателей DL$_{CO}$ и альвеолярного объема; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; LCI (*lung clearance index*) – индекс легочного клиренса; ДО – дыхательный объем; ЧДД – частота дыхательных движений; M$_0$, MR$_1$, MR$_2$ – отношения моментов; данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, медианы (нижний квартиль–верхний квартиль) или числа пациентов (*n*) для категориальных переменных; %$_{должн.}$ – должное значение переменной (ECSC, 1993) [21]; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: data are presented as mean ± standard deviation, medians (lower quartile – upper quartile) or number of patients (n) for categorical variables; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.



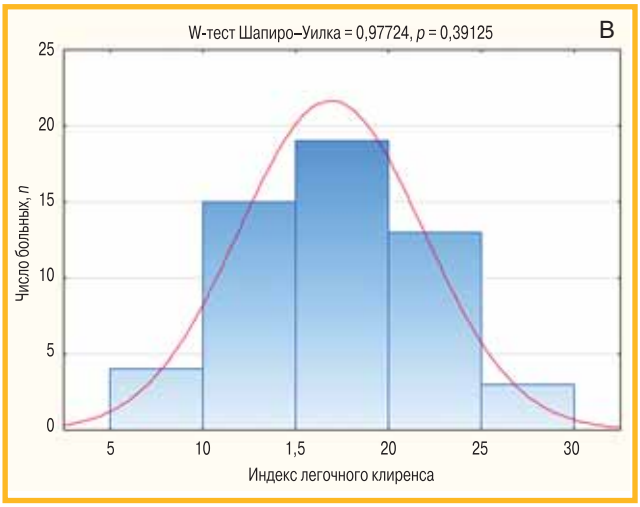


Рис. 1. Распределение индекса легочного клиренса по группам: А – у здоровых добровольцев; В – у больных муковисцидозом
Figure 1. The distribution of the index of pulmonary clearance in groups: A, in healthy volunteers; B, in patients with cystic fibrosis

Вымывание азота при множественном дыхании

В группе добровольцев был определен нормальный диапазон значений основных параметров ВАМД (90%-ный доверительный интервал (ДИ) вычислялся как среднее ± 1,645 × стандартное отклонение); для LCI этот показатель составил 7,16 ± 1,645 × 0,74 (см. табл. 1), т. е. 90%-ный ДИ – 5,94–8,39 (см. рис. 1); для M_0 – 1,28 ± 1,645 × 0,09 (см. табл. 1) (90%-ный ДИ – 1,13–1,43); для MR_1 – 1,95 ± 1,645 × 0,21 (см. табл. 1) (90%-ный ДИ – 1,61–2,29); для MR_2 – 7,22 ± 1,645 × 1,92 (см. табл. 1) (90%-ный ДИ – 4,07–10,38).

В группе больных МВ такие параметры ВАМД, как LCI, M_0, MR_1 и MR_2 были статистически значимо выше, чем в группе добровольцев (см. табл. 1). Значения LCI в пределах референсного интервала отмечены только у 2 больных МВ (рис. 1), а MR_1 и MR_2 – у 1.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания

В группе больных МВ по данным комплексного исследования ФВД средние значения показателей легочной вентиляции были характерны для умеренных обструктивных нарушений с сохранной ЖЕЛ, сниженными показателями $ОФВ_1$ (⩽ 63 $\%_{долж.}$) и $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ ⩽ 61 %, наличием гиперинфляции легких (ВГО – 150 $\%_{долж.}$), «воздушных ловушек» (увеличение ООЛ до 220 $\%_{долж.}$; доля ООЛ в структуре ОЕЛ ⩽ 48 %) и увеличением сопротивления дыхательных путей (см. табл. 1). Обструктивных нарушений по данным спирометрии ($ОФВ_1$ > 80 $\%_{долж.}$, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ не снижено) не выявлено у 9 (16,7 %) больных МВ; таковые наблюдались (снижение $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, ОЕЛ > 80 $\%_{долж.}$) у 45 пациентов: очень тяжелые ($ОФВ_1$ < 35 $\%_{долж.}$) – в 8 (14,8 %), тяжелые ($ОФВ_1$ – 35–50 $\%_{долж.}$) – в 13 (24,1 %), среднетяжелые ($ОФВ_1$ – 50–60 $\%_{долж.}$) – в 7 (13,0 %), умеренные ($ОФВ_1$ – 60–70 $\%_{долж.}$) – в 3 (5,6 %), легкие ($ОФВ_1$ > 70 $\%_{долж.}$) – в 14 (25,9 %) случаях.

Средние значения показателей легочного газообмена в группе больных МВ были сохранными (см. табл. 1), однако в 23 (42,6 %) случаях отмечалось снижение DL_{CO}, пропорциональное таковому альвеолярного объема; показатель K_{CO} был сохранным у всех обследованных больных МВ.

В группе добровольцев нарушений легочной вентиляции или легочного газообмена ни у одного из обследованных не установлено.

Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки

При анализе данных компьютерной томографии больных МВ двумя независимыми врачами-рентгенологами получены хорошо сопоставимые результаты. Результаты анализа по каждому из 9 рентгеноморфологических признаков классификации *Bhalla* представлены в табл. 2. Медиана суммарного балла у взрослых больных МВ составила 11,75 (8,50–13,50).

У всех больных МВ выявлены бронхоэктазы (малые – у 28 %, средние – у 35 %, большие – у 13 %; в 24 % случаев мнения разделились: малые или средние – у 7 %, средние или большие – у 17 %) с преимущественным поражением > 9 сегментов (59 % случаев). Перибронхиальная инфильтрация диагностирована в 94 % случаев (в основном (82 %) – с утолщением стенки до 1–2 диаметров сопутствующего сосуда), мукоидные пробки – в 96 % (в основном (72 %) – в 1–9 сегментах). Поражение бронхов до IV генерации обнаружено у 1 (2 %) больного МВ, до V генерации – у 7 (13 %), до VI генерации или дистальнее – у 31 (57 %), еще в 28 % случаев интерпретация рентгенологов была промежуточной между V и VI генерациями пораженных бронхов, при этом бронхогенные кисты или абсцессы, буллы, эмфизематозные изменения и ателектазы / консолидация выявлялись достаточно редко (30, 20, 17 и 35 % случаев соответственно).

Корреляционные связи между параметрами вымывания азота при множественном дыхании и функции внешнего дыхания по данным компьютерной томографии высокого разрешения

У больных МВ параметры ВАМД статистически значимо коррелировали с таковыми ФВД (табл. 3): наиболее сильная корреляционная связь отмечена между показателями $ОФВ_1$ и LCI, MR_1 (рис. 2), тогда как у здоровых добровольцев выявлены статистически значимые корреляционные связи только между ФОЕ и параметрами бодиплетизмографии

Таблица 2

Структурные изменения органов грудной клетки у взрослых больных муковисцидозом, выявленные с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (по шкале Bhalla [23])

Table 2

Structural changes, revealed by high-resolution computed tomography of the chest in adult patients with cystic fibrosis (Bhalla scale [23])

	ВБ	ПИ	КБЭ	КМП	БКиА	ГПБ	КБ	ЭИ	АиК
Медиана	2,0	1,5	3,0	1,75	0,0	3,0	0,0	0,0	0,0
Нижний–верхний квартили	1,0–2,5	1,0–2,0	2,0–3,0	1,0–2,0	0,0–0,5	2,5–3,0	0,0–0,0	0,0–0,0	0,0–0,5
Норма, *n* (%)	0 (0)	3 (5,6)	0 (0)	2 (3,7)	38 (70,4)	0 (0)	43 (79,6)	45 (83,3)	35 (64,8)

Примечание: ВБ – выраженность бронхоэктазов; ПИ – перибронхиальная инфильтрация; КБЭ – количество бронхоэктазов; КМП – количество мукоидных пробок; БКиА – бронхогенные кисты или абсцессы; ГПБ – генерация пораженных бронхов; КБ – количество булл; ЭИ – эмфизематозные изменения; АиК – ателектаз или консолидация.

Пульмонология. 2020; 30 (2): 193–203. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203

Таблица 3

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между параметрами вымывания азота при множественном дыхании и функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом

Table 3

Spearman's rank correlation coefficient between the parameters of nitrogen leaching during multiple breathing and the function of external respiration in patients with cystic fibrosis

	ФОЕ, $\%_{должн.}$	LCI	M_0	MR_1	MR_2
ФЖЕЛ, $\%_{должн.}$	–0,004	–0,694***	–0,586***	–0,647***	–0,625***
$ОФВ_1$, $\%_{должн.}$	–0,202	–0,834***	–0,771***	–0,806***	–0,773***
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	–0,269*	–0,770***	–0,798***	–0,758***	–0,721***
$СОС_{25–75}$, $\%_{должн.}$	–0,180	–0,808***	–0,799***	–0,785***	–0,750***
ЖЕЛ, $\%_{должн.}$	0,027	–0,605***	–0,538***	–0,556***	–0,535***
ОЕЛ, $\%_{должн.}$	0,437***	0,309*	0,395**	0,357**	0,313*
ООЛ, $\%_{должн.}$	0,376**	0,743***	0,718***	0,732***	0,687***
ООЛ / ОЕЛ, %	0,174	0,761***	0,743***	0,752***	0,711***
ВГО, $\%_{должн.}$	0,590***	0,659***	0,716***	0,656***	0,610***
$R_{aw_{общ.}}$, кПа × с / л	–0,034	0,672***	0,581***	0,681***	0,654***
DL_{CO}, $\%_{должн.}$	–0,244	–0,724***	–0,541***	–0,697***	–0,666***
K_{CO}, $\%_{должн.}$	–0,396**	–0,207	–0,131	–0,246	–0,219
ВГО–ФОЕ, л	–0,155	0,379**	0,459***	0,367**	0,328*

Примечание: ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; LCI (*lung clearance index*) – индекс легочного клиренса; M_0, MR_1, MR_2 – отношения моментов; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ВГО – внутригрудной объем газа; $R_{aw_{общ.}}$ – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; K_{CO} – отношение показателей DL_{CO} и альвеолярного объема;
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,001$.
Note: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,005$; ***, $p < 0,001$.

($R_{ОЕЛ} = 0,609$; $p < 0,001$; $R_{ОЕЛ} = 0,689$; $p < 0,001$; $R_{ОЕЛ}$ / ОЕЛ = 0,435; $p = 0,013$; $R_{ВГО} = 0,778$; $p < 0,001$; $R_{ВГО}$–ФОЕ = 0,479; $p = 0,006$).

У больных МВ параметры ВАМД, ФВД статистически значимо коррелировали с данными КТВР (табл. 4). Наиболее сильные корреляционные связи ($R > 0,70$) выявлены между суммарным баллом по КТВР и $ОФВ_1$ (рис. 3А), LCI (см. рис. 3В), степенью «воздушных ловушек» (ООЛ и ООЛ / ОЕЛ) (см. табл. 4). Между выраженностью бронхоэктазов и их количеством, генерацией пораженных бронхов отмечены средние корреляционные связи ($0,50 < R < 0,69$) с данными ФВД и ВАМД, наиболее значимые – с $ОФВ_1$, степенью «воздушных ловушек» и LCI (в порядке убывания R), тогда как с перибронхиальной инфильтрацией, количеством мукоидных пробок и количеством булл отмечены наиболее статистически значимые корреляционные связи с LCI, MR_2 и ООЛ, но не с $ОФВ_1$ (см. табл. 4). Эмфизематозные изменения также лучше коррелировали с ВГО, ООЛ и LCI.

Поиск оптимального диагностического метода для оценки поражения органов дыхания продолжает быть актуальным при МВ. Одним из методов, хорошо зарекомендовавших себя у детей с МВ, является ВАМД.

В данном поперечном обсервационном исследовании, включающем большую когорту больных МВ ($n = 54$) и здоровых добровольцев ($n = 32$), продемонстрировано, что у взрослых больных МВ преобладали обструктивные нарушения от среднетяжелой до очень тяжелой степени с выраженной гиперинфляцией легких, наличием «воздушных ловушек». Снижение DL_{CO}, пропорциональное снижению V_A, наблюдалось у 43 % больных МВ.

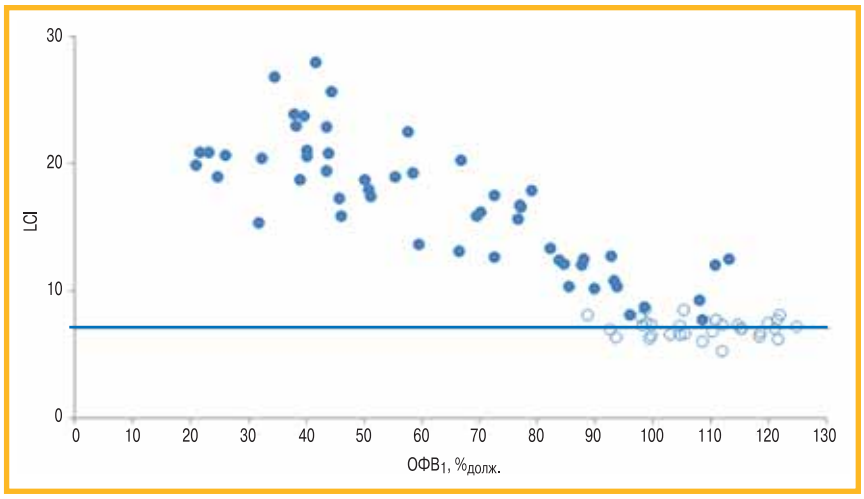


Рис. 2. Изменение индекса легочного клиренса в зависимости от показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у больных муковисцидозом (●) и добровольцев (○)
Примечание: LCI – индекс легочного клиренса; $LCI_{должн.} = 7,16$ (указано в виде синей горизонтальной линии).
Figure 2. Change in the index of pulmonary clearance depending on the parameter of forced expiratory volume for 1 second in patients with cystic fibrosis (●) and volunteers (○)
Note: $LCI_{prop.} = 7.16$ (indicated as a blue horizontal line).

Таблица 4

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) между параметрами вымывания азота при множественном дыхании, функции внешнего дыхания и рентгеноморфологическими признаками по данным компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки у больных муковисцидозом

Table 4

Spearman's rank correlation coefficient (R) between the parameters of nitrogen leaching during multiple respiration, the function of external respiration and X-ray morphological signs according to high-resolution computed tomography of the chest organs in patients with cystic fibrosis

	ВБ	ПИ	КБЭ	КМП	БКиА	ГПБ	КБ	ЭИ	АиК	СБ
LCI	0,530***	0,578***	0,681***	0,654***	0,074	0,490***	0,503***	0,405**	0,100	0,714***
M_0	0,402**	0,377**	0,567***	0,508***	0,038	0,446**	0,426**	0,417**	–0,082	0,547***
MR_1	0,503***	0,567***	0,658***	0,645***	0,029	0,474***	0,458***	0,375**	0,111	0,683***
MR_2	0,503***	0,585***	0,653***	0,658***	0,021	0,484***	0,416**	0,341*	0,128	0,684***
ФОЕ, $\%_{долж.}$	0,018	0,118	0,177	0,259	–0,049	0,063	0,431**	0,301*	–0,226	0,189
ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$	–0,596***	–0,567***	–0,640***	–0,390**	–0,239	–0,376**	–0,243	–0,194	–0,141	–0,616***
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	–0,634***	–0,566***	–0,705***	–0,566***	–0,219	–0,577***	–0,411**	–0,395**	–0,126	–0,752***
ЖЕЛ, $\%_{долж.}$	–0,591***	–0,552***	–0,605***	–0,336*	–0,257	–0,345*	–0,178	–0,114	–0,113	–0,573***
ОЕЛ, $\%_{долж.}$	0,132	0,129	0,259	0,407**	–0,045	0,290*	0,472***	0,516***	–0,010	0,364**
ООЛ, $\%_{долж.}$.	0,570***	0,477***	0,686***	0,607***	0,180	0,512***	0,488***	0,485***	0,049	0,732***
ООЛ / ОЕЛ, %	0,640***	0,570***	0,701***	0,540***	0,248	0,475***	0,390**	0,353**	0,140	0,729***
ВГО, $\%_{долж.}$	0,442**	0,346*	0,589***	0,548***	0,112	0,486***	0,494***	0,536***	–0,011	0,617***
$R_{aw_{общ.}}$, кПа × с / л	0,469***	0,403**	0,552***	0,445**	0,166	0,442**	0,280*	0,227	0,182	0,578***
DL_{CO}, $\%_{долж.}$	–0,442**	–0,473***	–0,560***	–0,357**	–0,090	–0,295*	–0,415**	–0,200	–0,111	–0,518***
K_{CO}, $\%_{долж.}$	0,024	–0,022	–0,054	0,057	0,089	–0,047	–0,279*	–0,157	–0,033	–0,032
ВГО–ФОЕ, л	0,348*	0,218	0,425**	0,380**	0,100	0,544***	0,232	0,443**	0,178	0,483***

Примечание: ВБ – выраженность бронхоэктазов; ПИ – перибронхиальная инфильтрация; КБЭ – количество бронхоэктазов; КМП – количество мукоидных пробок; БКиА – бронхогенные кисты или абсцессы; ГПБ – генерация пораженных бронхов; КБ – количество булл; ЭИ – эмфизематозные изменения; АиК – ателектаз или консолидация; СБ – суммарный балл; LCI *(lung clearance index)* – индекс легочного клиренса; M_0, MR_1, MR_2 – отношения моментов; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ВГО – внутригрудной объем газа; $R_{aw_{общ.}}$ – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; K_{CO} – отношение показателей DL_{CO} и альвеолярного объема; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

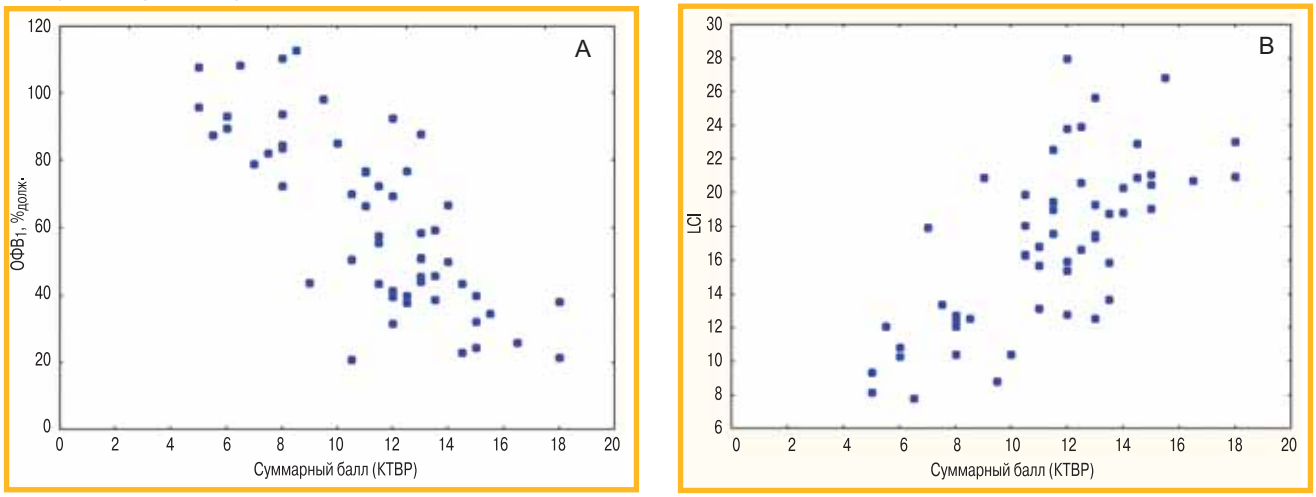


Рис. 3. Изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (А) и индекса легочного клиренса (В) у взрослых больных муковисцидозом в зависимости от выраженности структурных изменений (суммарного балла), выявленных с помощью компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки

Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; LCI – индекс легочного клиренса; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

Figure 3. Change in forced expiratory volume in 1 second (A) and pulmonary clearance index (B) in adult patients with cystic fibrosis, depending on the severity of structural changes (total score), revealed by high-resolution computed tomography of the chest

Нарушение равномерности легочной вентиляции выявлено у 96 % взрослых больных.

В последние десятилетия тест ВАМД используется чаще для оценки неравномерности легочной вентиляции и функции периферических дыхательных путей, что имеет большое клиническое значение при ранней диагностике респираторных заболеваний. Весомым преимуществом данного метода является простота проведения исследования: пациент дышит спокойно (дыхательный объем – 950–1 400 мл) и непрерывно в течение определенного времени, не прилагая усилий и не совершая форсированные маневры. Тест хорошо стандартизован [20]. Однако у больных МВ могут возникнуть проблемы при измерении как из-за необходимости дышать с определенным уровнем дыхательного объема (осо-

Пульмонология. 2020; 30 (2): 193–203. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203

бенно при резко выраженных обструктивных нарушениях), так и вследствие преждевременного прекращения тестирования из-за кашля, обильного слюноотделения и невозможности дышать достаточно длительное время, не отрываясь от мундштука. В данном исследовании больные МВ ($n = 3$) не смогли выполнить ВАМД, поэтому были исключены из исследования.

При использовании метода ВАМД не только доказана выраженная неоднородность вентиляции у взрослых больных МВ, усиливающаяся по мере прогрессирования структурных изменений, но также оценена степень «воздушных ловушек». Как известно, с помощью ВАМД можно измерить ФОЕ, но в отличие от бодиплетизмографии, этот объем представляет собой только вентилируемый объем газа, т. е. объем, находящийся в вентилируемых участках легких при спокойном дыхании. Поэтому разница между ВГО и ФОЕ, измеренной при ВАМД, является надежным показателем невентилируемого объема легких – «воздушной ловушки» [24]. В исследовании показано, что у взрослых больных МВ разница ВГО–ФОЕ практически в 2 раза превышает нормальные значения (1,42 л *vs* 0,84 л; $p < 0,001$).

Пациенты с МВ, особенно взрослые, характеризуются выраженными структурными изменениями органов дыхания. В настоящем исследовании у всех больных МВ выявлены бронхоэктазы, включая лиц ($n = 7$) с сохранной ФВД. LCI был выше верхней границы нормы у 52 (96 %) пациентов, при этом у одного из двух обследованных с нормальными значениями LCI отмечалось увеличение отношения моментов (MR_1, MR_2), что указывает на ранние проявления дисфункции периферических дыхательных путей [12, 24, 25]. MR превышал нормальные значения практически у всех обследованных больных (у 53 из 54), что подчеркивает вовлечение в патологический процесс не только центральных, но и периферических дыхательных путей. Предполагается, что показатель MR_2 может быть наиболее чувствительным маркером дисфункции мелких дыхательных путей по сравнению с остальными параметрами ВАМД [25]. Кроме того, показано, что увеличение именно MR_2 связано с прогрессированием заболевания [25]. Недостатком MR является высокая вариабельность и отсутствие четких стандартов вычисления. Параметр вычисляется для каждого пациента индивидуально при достижении конечной концентрации вымывания, число дыхательных циклов при этом существенно различается, затрудняется сравнение показателей между пациентами. Для стандартизации вычисления MR предлагается обрезать кривую вымывания на 8-м или 10-м цикле [24], поэтому в настоящее время MR не нашел широкого применения в клинической практике, основной областью его применения остаются клинические исследования.

При оценке структурных изменений, определяемых с помощью КТВР, обращает на себя внимание факт, что буллезные и эмфизематозные изменения у взрослых больных МВ встречаются нечасто (20 и 17 % случаев соответственно). Похожие результаты получены по данным других исследований [15, 26]. Указывается, что МВ является в большей степени болезнью проводящих дыхательных путей, а не респираторной зоны. Выявлено, что коэффициент корреляции между суммарным баллом, учитывающим все 9 рентгеноморфологических признаков, и LCI был сильным и близким по силе к $ОФВ_1$, тогда как статистически значимые корреляционные связи между буллезными и эмфизематозными изменениями и параметрами ВАМД (LCI и MR) были более сильными по сравнению с $ОФВ_1$. По данным ряда работ [27–29] показано, что чувствительность параметров ВАМД для диагностики патологии органов дыхания при МВ сопоставима с данными КТВР и превосходит таковую $ОФВ_1$, однако основным контингентом в этих исследованиях были дети и подростки с ранними проявлениями патологии органов дыхания. Так, в работе *P.M.Gustafsson et al.* обследованы больные ($n = 44$) в возрасте от 5 до 19 лет с наличием бронхоэктазов (26 (59 %) случаев) и «воздушными ловушками» (16 (36 %) случаев) по данным КТВР и нормальным значением $ОФВ_1$ (37 (84 %) случаев) [27]. В исследование *H.Ellemunter et al.* включены больные МВ ($n = 34$) в возрасте от 6 до 26 лет с ранними проявлениями поражения легких (изменения на КТВР по шкале *Bhalla* выявлены в 26 (76,5 %) случаях) и $ОФВ_1 > 80$ % [28]. В работе *C.M.Owens et al.* [29] представлены результаты обследования детей ($n = 60$) в возрасте от 6 до 10 лет со сниженным $ОФВ_1$ у 18 (32 %) пациентов. В настоящем же исследовании пациенты были старше, у них отмечено более выраженное ухудшение ФВД и значительные структурные изменения, поэтому полученные результаты отличались от таковых указанных работ. Число взрослых больных МВ с нормальной спирометрией ($n = 9$) было недостаточным для выделения их в отдельную группу и проведения статистического анализа.

Для оценки диагностических возможностей ВАМД у взрослых больных МВ с сохранной ФВД необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

По результатам проведенного исследования показано, что у взрослых больных МВ присутствует значительная неравномерность легочной вентиляции, прогрессирующая по мере нарастания структурных повреждений бронхолегочной системы и ухудшения ФВД. При статистически значимом увеличении MR подчеркивается вовлечение в патологический процесс не только центральных, но и периферических дыхательных путей. У взрослых больных МВ существует сильная корреляционная связь между LCI и выраженностью структурных изменений, определяемых с помощью КТВР, сопоставимая по силе и значимости с $ОФВ_1$.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам отделения муковисцидоза и кабинета компьютерной томографии рентгено-

логического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» за оказанную помощь и участие в работе.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы, утвержденной Ученым советом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, при технической поддержке компании ООО «Аспект Медикс».

Acknowledgements

The authors thank the employees of the cystic fibrosis department and the computed tomography cabinet of the X-ray department of the D.D.Pletnev City Teaching Hospital of Moscow Healthcare Department for help and participation in the study.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests. The study was not supported. The study was carried out as part of the research work approved by the Academic Council of Federal Pulmonology Research Institute of Federal Medical and Biological Agency of Russia with technical support from Aspect Medics LLC.

Литература

1. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012; (3): 79–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86.
2. Каширская Н.Ю. Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390.
3. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. (ред.). Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: Медпрактика-М; 2019.
4. Tiddens H.A. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2002; 34 (3): 228–231. DOI: 10.1002/ppul.10134.
5. Brody A.S., Tiddens H.A., Castile R.G. et al. Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172 (10): 1246–1252. DOI: 10.1164/rccm.200503-401PP.
6. Hulzebos E.H., Bomhof-Roordink H., van de Weert-van Leeuwen P.B. et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2014; 46 (11): 2047–2052. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000344.
7. Черняк А.В., Красовский С.А., Горинова Ю.В. и др. Функция внешнего дыхания и ее связь с нутритивным и микробиологическим статусом у больных муковисцидозом. *Практическая пульмонология*. 2018; (1): 43–50.
8. Gustafsson P.M., Aurora P., Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J*. 2003; 22 (6): 972–979. DOI: 10.1183/09031936.03.00049502.
9. Becklake M.R. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax*. 1 952; 7: 111–116. DOI: 10.1136/thx.7.1.111.
10. Kraemer R., Blum A., Schibler A. et al. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171 (4): 371–378. DOI: 10.1164/rccm.200407-948OC.
11. Davis S.D., Fordham L.A., Brody A.S. et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175 (9): 943–950. DOI: 10.1164/rccm.200603-343OC.
12. Ramsey K.A., Rosenow T., Turkovic L. et al. Lung clearance Index and structural lung disease on computed tomography in early cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 193 (1): 60–67. DOI: 10.1164/rccm.201507-1409OC.
13. Sanders D.B., Li Z., Brody A.S. Chest computed tomography predicts the frequency of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2015; 12 (1): 64–69. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-338OC.
14. Sanders D.B., Li Z., Parker-McGill K. et al. Quantitative chest computerized tomography and FEV_1 equally identify pulmonary exacerbation risk in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2018; 53 (10): 1369–1377. DOI: 10.1002/ppul.24144.
15. Амелина Е.Л., Марченков Я.В., Черняк А.В., Красовский С.А. Количественная оценка результатов компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2009; (1): 59–66.
16. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros*. 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
17. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
18. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
19. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
20. Robinson P.D., Latzin Ph., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
21. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. [Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society]. *Rev. Mal. Respir*. 1994; 11 (Suppl. 3): 5–40 (in French).
22. Task Group on Surveillance for Respiratory Hazards in the Occupational Setting, Brooks S.M. (Chairman). Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*. 1982; 8: 12–16.
23. Bhalla M., Turcios N., Aponte V. et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991; 179 (3): 783–788. DOI: 10.1148/radiology.179.3.2027992.
24. Robinson P.D., Goldman M.D., Gustafsson P.M. Inert gas washout: Theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration*. 2009; 78 (3): 339–355. DOI: 10.1159/000225373.
25. Shaw M., Oppelaar M.C., Jensen R. et al. The utility of moment ratios and abbreviated endpoints of the multiple breath washout test in preschool children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2020; 55 (3): 649–653. DOI: 10.1002/ppul.24618.
26. Wielpütz M.O., Weinheimer O., Eichinger M. et al. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e73142. DOI: 10.1371/journal.pone.0073142.
27. Gustafsson P.M., De Jong P.A., Tiddens H.A., Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008; 63 (2): 129–134. DOI: 10.1136/thx.2007.077784.
28. Ellemunter H., Fuchs S.I., Unsinn K.M. et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir. Med*. 2010; 104 (12): 1834–1842. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.010.

29. Owens C.M., Aurora P., Stanojevic S. et al. Lung clearance index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011; 66 (6): 481–488. DOI: 10.1136/thx.2010.150375.

Поступила 11.04.20

References

1. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L. et al. [Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992–2001 and 2002–2011]. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 79–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86 (in Russian).
2. Kashirskaya N.Yu. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V. et al. [Trends in life expectancy of cystic fibrosis patients in Moscow and their connection with the treatment received: retrospective analysis for 1993–2013]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390 (in Russian).
3. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. (eds.). [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2017]. Moscow: Medpraktika-M; 2019 (in Russian).
4. Tiddens H.A. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2002; 34 (3): 228–231. DOI: 10.1002/ppul.10134.
5. Brody A.S., Tiddens H.A., Castile R.G. et al. Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172 (10): 1246–1252. DOI: 10.1164/rccm.200503-401PP.
6. Hulzebos E.H., Bomhof-Roordink H., van de Weert-van Leeuwen P.B. et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2014; 46 (11): 2047–2052. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000344.
7. Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Gorinova Yu.V. et al. [The relationship of the pulmonary function with nutritional and microbiological status in patients with cystic fibrosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (1): 43–50 (in Russian).
8. Gustafsson P.M., Aurora P., Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J*. 2003; 22 (6): 972–979. DOI: 10.1183/09031936.03.00049502.
9. Becklake M.R. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax*. 1 952; 7: 111–116. DOI: 10.1136/thx.7.1.111.
10. Kraemer R., Blum A., Schibler A. et al. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171 (4): 371–378. DOI: 10.1164/rccm.200407-948OC.
11. Davis S.D., Fordham L.A., Brody A.S. et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175 (9): 943–950. DOI: 10.1164/rccm.200603-343OC.
12. Ramsey K.A., Rosenow T., Turkovic L. et al. Lung clearance index and structural lung disease on computed tomography in early cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 193 (1): 60–67. DOI: 10.1164/rccm.201507-1409OC.
13. Sanders D.B., Li Z., Brody A.S. Chest computed tomography predicts the frequency of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2015; 12 (1): 64–69. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-338OC.
14. Sanders D.B., Li Z., Parker-McGill K. et al. Quantitative chest computerized tomography and FEV_1 equally identify pulmonary exacerbation risk in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2018; 53 (10): 1369–1377. DOI: 10.1002/ppul.24144.
15. Amelina E.L., Marchenkov Ya.V., Chernyak A.V., Krasovskiy S.A. [Quantitative estimation of results of high resolution computer tomography of chest organs in adult patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2009; (1): 59–66 (in Russian).
16. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros*. 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
17. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
18. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
19. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
20. Robinson P.D., Latzin Ph., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
21. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. [Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society]. *Rev. Mal. Respir*. 1994; 11 (Suppl. 3): 5–40 (in French).
22. Task Group on Surveillance for Respiratory Hazards in the Occupational Setting, Brooks S.M. (Chairman). Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*. 1982; 8: 12–16.
23. Bhalla M., Turcios N., Aponte V. et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991; 179 (3): 783–788. DOI: 10.1148/radiology.179.3.2027992.
24. Robinson P.D., Goldman M.D., Gustafsson P.M. Inert gas washout: Theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration*. 2009; 78 (3): 339–355. DOI: 10.1159/000225373.
25. Shaw M., Oppelaar M.C., Jensen R. et al. The utility of moment ratios and abbreviated endpoints of the multiple breath washout test in preschool children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2020; 55 (3): 649–653. DOI: 10.1002/ppul. 24618.
26. Wielpütz M.O., Weinheimer O., Eichinger M. et al. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e73142. DOI: 10.1371/journal.pone.0073142.
27. Gustafsson P.M., De Jong P.A., Tiddens H.A., Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008; 63 (2): 129–134. DOI: 10.1136/thx.2007.077784.
28. Ellemunter H., Fuchs S.I., Unsinn K.M. et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir. Med*. 2010; 104 (12): 1834–1842. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.010.
29. Owens C.M., Aurora P., Stanojevic S. et al. Lung clearance index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011; 66 (6): 481–488. DOI: 10.1136/thx.2010.150375.

Received: April 11, 2020