

На правах рукописи

Почекутова Ирина Александровна

ВЗАИМОСВЯЗИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ШУМОВ И БИОМЕХАНИКИ  
ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Владивосток – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева Дальневосточного отделения РАН  
(ТОИ ДВО РАН)

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, академик РАМН  
Баранов Виктор Михайлович

доктор медицинских наук  
Гвозденко Татьяна Александровна

доктор медицинских наук  
Котельников Владимир Николаевич

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук Институт физиологии им. И.П. Павлова

Защита состоится "\_21\_" декабря 2011 г. в 10:00 на заседании объединенного диссертационного совета ДМ 005.008.03 при Учреждении Российской академии наук Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН по адресу: 690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии наук Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН.

Автореферат разослан "\_\_\_\_" сентября 2011 г.

Ученый секретарь объединенного  
диссертационного совета, к.м.н.



А.Ю. Горькая

## Список обозначений и сокращений

ATS – Американское торакальное общество  
COPD – ХОБЛ  
ERS – Европейское респираторное общество  
LQ – 25 % процентиль  
UQ – 75 % процентиль  
M – среднее арифметическое значение  
Me – медиана  
 $P_{\text{emax}}$  – максимальное статическое экспираторное давление  
SD – стандартная девиация  
SE – стандартная ошибка среднего арифметического значения  
 $T_a$  – акустическая продолжительность трахеальных шумов ФВ  
 $T_c$  – спирографическая продолжительность ФВ  
 $|z_2|$  – оценка модуля эквивалентного экспираторного сопротивления центральной части бронхиального дерева в фазе экспираторного стеноза  
БА – бронхиальная астма  
ДП – дыхательные пути  
ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
M – масса тела  
МОС<sub>25</sub> – максимальная объемная скорость на уровне выдоха 25 % ФЖЕЛ  
МОС<sub>50</sub> – максимальная объемная скорость на уровне выдоха 50 % ФЖЕЛ  
МОС<sub>75</sub> – максимальная объемная скорость на уровне выдоха 75 % ФЖЕЛ  
ОГ<sub>1</sub> – окружность грудной клетки при спокойном дыхании  
ОГ<sub>2</sub> – окружность грудной клетки при максимальном вдохе  
ОГ<sub>3</sub> – окружность грудной клетки при максимальном выдохе  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду  
ОФВ<sub>1</sub>% – ОФВ<sub>1</sub> в процентах к должной величине  
ПОС<sub>выд</sub> – пиковая объемная скорость выдоха  
P – рост  
СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость на уровне выдоха 25 – 75 % ФЖЕЛ  
СФВ – свист форсированного выдоха  
ТРД – точка равного давления  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФВ – форсированный выдох  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы** обусловлена широким использованием маневра форсированного выдоха в качестве своеобразной функциональной нагрузки при тестировании состояния дыхательной системы человека. Форсированный выдох приводит к сложному биомеханическому взаимодействию структурных элементов легких. В этих условиях удается выявлять даже небольшие отклонения в функционировании проводящих дыхательных путей, в частности, увеличение сопротивления воздушному потоку, которое является характерным проявлением бронхиальной обструкции.

Бронхиальная обструкция – основной признак таких распространенных и социально значимых заболеваний, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (Chapman et al., 2006; Чучалин, 2007). Бронхиальная астма рассматривается в диссертации в качестве модели бронхиальной обструкции. Вместе с тем проблема развития нарушений бронхиальной проходимости охватывает более широкий круг воздействий, оказывающих неблагоприятное влияние на дыхательную систему человека. К последним, в частности, относятся курение и влияние промышленных поллютантов (Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD, 2001). В прикладной физиологии важное значение имеет изучение механизмов нарушений бронхиальной проходимости при экстремальных воздействиях на респираторную систему: водолазные погружения (Shykov, 2005), горноспасательные работы, пожаротушение, высотные полеты (Clark et al., 1999).

Лидирующее положение среди тестов вентиляционной функции легких занимают методы исследования биомеханических свойств (спирометрия, бодиплетизмография). Однако основной метод оценки бронхиальной проходимости – спирометрия – имеет определенные ограничения. Этим методом не выявляется изолированная обструкция мелких бронхов, а также локальные нарушения бронхиальной проходимости (Irvin, Bates, 2009). Наличие ограничений стимулирует исследователей к поиску новых подходов к изучению

физиологии дыхания и разработке новых методов оценки вентиляционной функции легких (Irvin, Bates, 2009; Weizel et al., 2010).

Шумы форсированного выдоха вообще и регистрируемые над трахеей в частности возникают в результате движения потока воздуха в проводящих дыхательных путях и являются косвенным проявлением биомеханических эффектов, в определенной степени позволяя судить о состоянии бронхиальной проходимости. Однако до настоящего времени акустико-биомеханические взаимосвязи форсированного выдоха оставались мало исследованными. Недостаточно изучены механизмы шумообразования и топика формирования дыхательных звуков форсированного выдоха, не были найдены параметры дыхательных шумов, надежно дискриминирующие норму и бронхиальную обструкцию (Gavriely et al., 1987, 1989; Кулаков и др., 1995; Коренбаум и др., 1997). Все это затрудняет физиологическую интерпретацию дыхательных шумов форсированного выдоха и их использование при оценке бронхиальной проходимости (Почекутова, 2001; Fiz et al., 2006).

### **Цели и задачи исследования**

**Цель работы** – физиологическое обоснование метода оценки вентиляционной функции легких человека на основе анализа трахеальных шумов форсированного выдоха.

### **Основные задачи**

1. Разработка статистических моделей, описывающих физиологические закономерности формирования трахеальных шумов форсированного выдоха.
2. Оценка физиологических вариаций продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха и детерминирующих ее факторов.
3. Разработка акустических параметров и определение их пороговых значений, отделяющих норму от бронхиальной обструкции на модели бронхиальной астмы.
4. Оценка диагностической эффективности выявления нарушений бронхиальной проходимости на основе анализа продолжительности трахеальных шумов

форсированного выдоха.

5. Оценка пределов variability продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха и разработка пороговых величин значимой динамики в ответ на функциональные нагрузки.
6. Исследование динамики продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха в оценке ответной реакции дыхательной системы на водолазное погружение в кислородном аппарате закрытого типа.
7. Исследование динамики продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха в оценке ответной реакции дыхательной системы на бронхолитическую пробу с  $\beta_2$ -агонистом.

**Научная новизна.** При построении статистических моделей, описывающих физиологические закономерности формирования шумов форсированного выдоха, впервые разработаны регрессионные модели взаимосвязи продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха с биомеханическими характеристиками аппарата вентиляции человека (эквивалентное экспираторное сопротивление, максимальное экспираторное давление, форсированная жизненная емкость легких) и антропометрическими показателями (окружности грудной клетки). С помощью непараметрического дисперсионного анализа в выборке, состоящей из молодых мужчин (здоровые некурящие лица, здоровые курильщики, больные бронхиальной астмой), впервые выявлено статистически значимое влияние фактора «вероятности нарушений бронхиальной проходимости» на продолжительность трахеальных шумов форсированного выдоха. Разработаны численные модели, уточняющие уровни бронхиального дерева и предполагаемые механизмы, ответственные за шумообразование свистов форсированного выдоха у здоровых лиц.

При разработке способа оценки бронхиальной проходимости на основе анализа шумов форсированного выдоха установлено влияние соотношения калибра проводящих дыхательных путей и объема легочной паренхимы, а также пола на продолжительность трахеальных шумов форсированного выдоха у

здоровых лиц молодого возраста. Впервые разработан подход к нормированию продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха на антропометрический показатель – окружность грудной клетки при спокойном дыхании, а также обосновано нормирование на рост и массу тела. На выборке молодых мужчин методом ROC-анализа впервые определены пороговые значения разработанных акустических параметров, отделяющие норму от бронхиальной обструкции; доказана диагностическая эффективность продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха и ее нормированных дериватов; показана возможность выявления акустических признаков скрытой бронхиальной обструкции, не обнаруживаемой спирометрией (отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , проба с бронхолитиком).

При исследовании динамики продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха в ответ на функциональные нагрузки установлено, что преобладающим типом динамики при бронходилатационной пробе у больных бронхиальной астмой является укорочение (у здоровых – отсутствие динамики), и впервые доказано, что распространенность и величина укорочения продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха зависят от распространенности и тяжести исходных обструктивных нарушений. Впервые показана возможность выявления признаков обратимых нарушений вентиляционной функции легких у водолазов после подводного погружения в кислородном аппарате закрытого типа с помощью оценки индивидуальной динамики продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха.

**Теоретическая значимость** диссертации определяется развитием научно обоснованных физиологических представлений об акустико-биомеханических взаимосвязях при формировании трахеальных шумов форсированного выдоха человека. Эти представления позволяют углубить понимание механизмов и топике формирования трахеальных шумов форсированного выдоха у здоровых лиц, расширить знания о детерминантах, обуславливающих физиологические вариации продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха.

Результаты исследования позволили связать увеличение продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха с наличием и выраженностью нарушений бронхиальной проходимости. Полученные данные позволили установить связь между динамикой продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха и изменением бронхиальной проходимости под действием различных функциональных нагрузок.

**Практическая значимость** диссертации определяется разработкой метода акустической оценки вентиляционной функции легких (способ оценки бронхиальной проходимости на основе анализа продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха, способ оценки динамики продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха в ответ на функциональные нагрузки) и рекомендаций по его применению. Полученные результаты легли в основу 4 патентов РФ на изобретение [15 - 18]. Разработанный метод отличается простотой и доступностью, что позволяет проводить исследования вентиляционной функции легких в амбулаторных и полевых условиях, в том числе при решении задач водолазной физиологии.

Исследования осуществлены в рамках 3-х госбюджетных НИР, грантов РФФИ 05-0818171-а, 06-08-08069-офи, программы Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине» (грант ДВО РАН 09-1-П21-08), инновационных грантов ДВО РАН (03-3Б-07-010, 04-3-Б-12-008), инициативного гранта ДВО РАН 09-3А-06-231, госконтракта с Министерством обороны РФ, выполнявшихся по планам ТОИ ДВО РАН. Практическая ценность работы подтверждена наличием акта о внедрении результатов, выданного Секцией прикладных проблем при Президиуме РАН, справок об использовании результатов диссертационного исследования, выданных Медицинским объединением ДВО РАН, Институтом физики и информационных технологий Дальневосточного федерального университета.

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

1. Разработанные статистические модели описывают акустико-биомеханические



закономерности формирования трахеальных шумов форсированного выдоха в норме и при нарушениях бронхиальной проходимости у молодых мужчин.

2. Разработанный способ (акустические параметры, дискриминирующие бронхиальную обструкцию и норму, их пороговые значения) оценки бронхиальной проходимости на основе анализа продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха обеспечивает эффективное выявление (диагностическая эффективность 85 %) бронхиальной обструкции на модели бронхиальной астмы у молодых мужчин.
3. Акустические признаки обратимых обструктивных нарушений вентиляционной функции легких наблюдаются у каждого пятого водолаза после одиночного мелководного погружения в кислородном аппарате закрытого типа.

**Апробация работы.** Материалы диссертации были представлены на Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (2002, 2004), Всероссийских межвузовских научно-технических конференциях «Фундаментальные и прикладные вопросы естествознания» (Владивосток, 2003, 2007), IV Международном научно-практическом конгрессе «Медико-экологические проблемы лиц экстремальных профессий» (Москва, 2004), Дальневосточной региональной конференции с всероссийским участием «Медицинская физика и новейшие медицинские технологии» (Владивосток, 2005), Ежегодных сессиях Российского акустического общества (2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2010), II-м и III-м Евразийских конгрессах по медицинской физике и инженерии (Москва, 2005, 2010), международной конференции 9-th Western Pacific Acoustics Conference (Korea, Seoul, 2006), Всероссийских школах-семинарах с международным участием «Экспериментальная и клиническая физиология дыхания» (Санкт-Петербург, 2007, 2010), XV Международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Украина, Ялта-Гурзуф, 2007), международных конференциях International Lung Sounds

Association (США, 2008; Израиль, 2009; США, 2010), международной конференции European Respiratory Society (Германия, Берлин, 2008), III Троицкой всероссийской конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (Троицк, 2008), 7-й Всероссийской конференции с международным участием «Механизмы функционирования висцеральных систем» (Санкт-Петербург, 2009), международном конгрессе 6th World Congress of Biomechanics (Singapore, 2010), 21-м съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010), Всероссийской научной школе «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Владивосток, 2010), рабочем совещании «Биомеханика-2011» (Санкт-Петербург, 2011).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 59 работ, включая 1 монографию, 13 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», утвержденный ВАК, 4 патента РФ на изобретения, 41 работу в научных журналах и сборниках трудов российских и международных конференций.

**Личный вклад.** Автору диссертации принадлежат постановка цели и задач исследования, физиологическая интерпретация полученных результатов. Автором внесен решающий вклад в получение экспериментальных данных, статистический анализ, статистическое моделирование результатов экспериментов, выделение акустических параметров, имеющих диагностическое значение, определение их пороговых величин. Наравне с соавторами автор диссертации участвовала в разработке методов обработки сигналов, которые легли в основу акустического способа диагностики нарушений бронхиальной проходимости.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и

списка цитируемой литературы, содержащего 305 наименования, в том числе 66 отечественных и 239 иностранных источников. Текст иллюстрирован 26 таблицами и 26 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 420 человек. Все испытуемые дали информированное согласие. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Медицинского объединения ДВО РАН (протокол № 4 от 03.02.2009).

Были сформированы следующие группы:

1. Группа здоровых некурящих молодых мужчин в возрасте 16-22 лет ( $n = 77$ ) и женщин в возрасте 17-25 лет ( $n = 53$ ).
2. Группа здоровых молодых мужчин-курильщиков в возрасте 16-24 лет ( $n = 44$ ).
3. Группа больных бронхиальной астмой, представленная молодыми мужчинами в возрасте 16-25 лет ( $n = 149$ ), в качестве модели бронхиальной обструкции.
4. Группа здоровых молодых мужчин-водолазов в возрасте 18-35 лет ( $n = 87$ ).

Кроме этого, на группе из 10 добровольцев (6 мужчин, 4 женщины) в возрасте 23-46 лет, обследовавшихся в течение 10 дней каждый (15 измерений в день) была оценена спонтанная вариабельность акустических параметров.

В группу здоровых некурящих лиц включены юноши и девушки, никогда не курившие, не предъявлявшие жалоб на состояние здоровья (Johannessen et al., 2007). В анамнезе отсутствовали указания на хронические легочные заболевания, хронические заболевания верхних дыхательных путей (ДП), аллергические заболевания. При спирометрии, флюорографии органов грудной клетки признаков легочной и сердечно-сосудистой патологии у них выявлено не было.

Диагноз бронхиальной астмы выставлялся на основе результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования с учетом рекомендаций, изложенных в Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2002-2006) и подтверждался независимо опытным пульмонологом.

Для статистического моделирования взаимосвязи продолжительности трахеальных шумов ФВ с биомеханическими параметрами и антропометрическими показателями выделена **модельная выборка из 32 здоровых** молодых мужчин, репрезентативная по возрасту и антропометрическим характеристикам основной группе здоровых некурящих лиц.

Для статистического моделирования механизмов и зон шумообразования СФВ сформирована **модельная выборка из 54 здоровых** молодых мужчин, репрезентативная по возрасту и антропометрическим характеристикам основной группе здоровых некурящих лиц.

При разработке способа оценки бронхиальной проходимости на основе анализа шумов форсированного выдоха выделена **обучающая выборка**, включавшая группу молодых мужчин, страдающих бронхиальной астмой с подтвержденной бронхиальной обструкцией (50 чел.), и репрезентативную ей по возрасту, полу, антропометрическим параметрам, статусу курения контрольную группу здоровых лиц (52 чел.).

Критериями включения в группу больных являлись:

- сниженное отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (или  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ , если  $ЖЕЛ > ФЖЕЛ$ );
- нормальные показатели спирометрии, но положительная бронходилатационная проба с сальбутамолом;
- нормальная спирометрия, но значимая суточная вариабельность  $ПОС_{выд}$ .

При разработке пороговых значений акустических параметров, отделяющих норму от бронхиальной обструкции и оценки диагностической эффективности, сформирована **расширенная (экзаменационная) выборка** молодых мужчин, включавшая 149 больных бронхиальной астмой (группа из 71 человека со спирографически подтвержденной обструкцией и группа из 78 человек со спирографически не подтвержденными обструктивными нарушениями), группу из 77 здоровых некурящих лиц и группу из 44 здоровых курильщиков.

Для исследования динамики продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха в оценке ответной реакции дыхательной системы на водолазное погружение в кислородном аппарате закрытого типа была обследована группа из **48 водолазов**, совершивших одиночное погружение в аппарате ИДА-71. Глубина погружений составила 3 - 10 м (Me - 5,0; LQ - 3,0; UQ - 6,0), время экспозиции – 15 - 90 мин (Me - 22,5; LQ - 60,0; UQ - 90,0). Для разработки пороговых значений динамики продолжительности трахеальных шумов ФВ была обследована группа из 33 водолазов, выполнявших на суше тест с физической нагрузкой (степ-тест) в аппарате ИДА-71.

В качестве основного метода исследования применен акустический анализ трахеальных шумов ФВ. Запись шумов осуществлялась в соответствии с методикой (Кулаков и др., 1995) с помощью, разработанной при участии автора аппаратуры (Коренбаум и др., 2008). Сидящему пациенту на ларинго-трахеальную область справа, внутрь от переднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы, устанавливался акустический датчик, накладывался носовой зажим. Испытуемым после тщательного инструктирования выполнялся маневр ФВ, при этом регистрировались 3 лучшие (с наибольшей продолжительностью шумов) попытки. В качестве акустических датчиков использовались электретные микрофоны со стетоскопической насадкой (Тагильцев, 2004). Аналоговые сигналы с выхода акустического датчика подавались на микрофонный вход звуковой карты персонального компьютера, оцифровывались (частота дискретизации 8 кГц) и запоминались в виде стандартных wav файлов с помощью пакета прикладных программ «ПФТ» (Шубин и др., 1999). Аппаратура для регистрации и анализа трахеальных шумов ФВ реализована на базе портативных компьютеров ноутбук с выносной звуковой картой (рис. 1). Обработка записанных сигналов выполнялась с помощью специализированных алгоритмов при использовании временных диаграмм исходных сигналов, их огибающих, спектров и спектрограмм. Первичная обработка сигнала по временной диаграмме включала в себя фильтрацию в

полосе частот 200 – 2000 Гц. При определении продолжительности шумового процесса ( $T_a$ ) фиксировались точки его начала и окончания по заданному уровню от максимальной амплитуды огибающей сигнала. После фиксации точек начала и окончания процесса его продолжительность  $T_a$  вычислялась как разность времен между этими точками. Данная процедура оценки параметров сигнала автоматизирована (Костив, 2008).

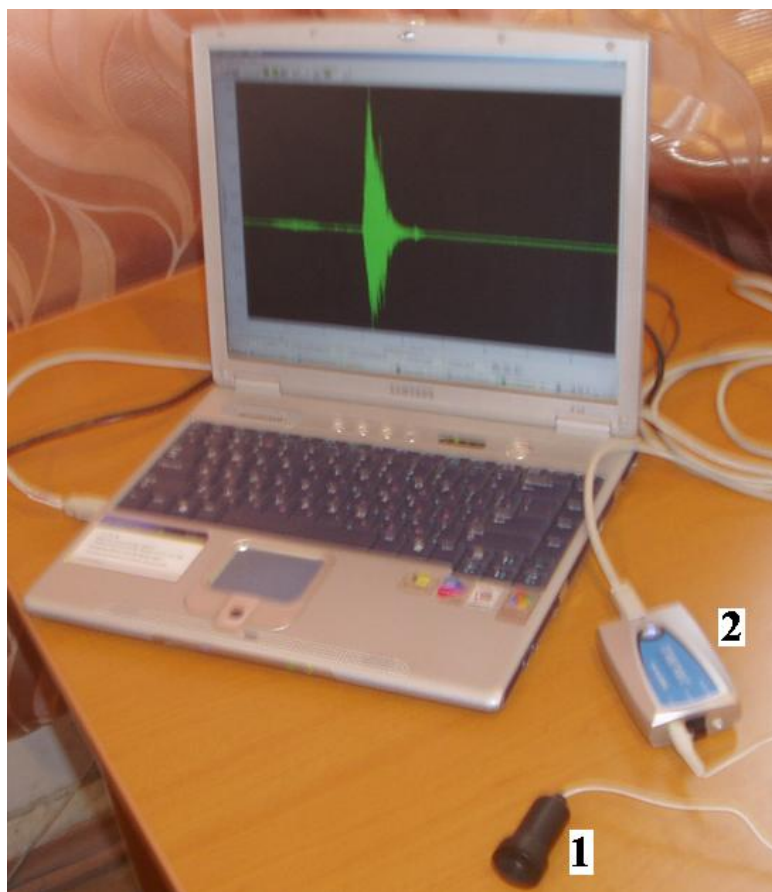


Рис. 1. Портативный вариант аппаратуры для записи и анализа шумов ФВ: 1 - акустический датчик; 2 - выносная звуковая карта Transit USB M-Audio; на экране компьютера временная диаграмма шумов ФВ.

Особенностью регистрируемых на трахее шумов ФВ является наличие широкополосной и узкополосных составляющих. Последние на слух воспринимаются как музыкальные свистящие звуки и потому получили название свистов форсированного выдоха (СФВ). С помощью 3-D спектрального анализа (SpectraLAB, Sound Technology Inc.) на модельной выборке из 54 молодых мужчин выделялись среднечастотные СФВ (в полосе 400 – 600 Гц)  $f_1$ , наблюдаемые почти с самого начала ФВ и до его окончания, а также

высокочастотные СФВ (выше 600 Гц), наблюдаемые в первой половине маневра – ранние  $f_2$  и во второй половине маневра – поздние  $f_3$  (рис. 2).

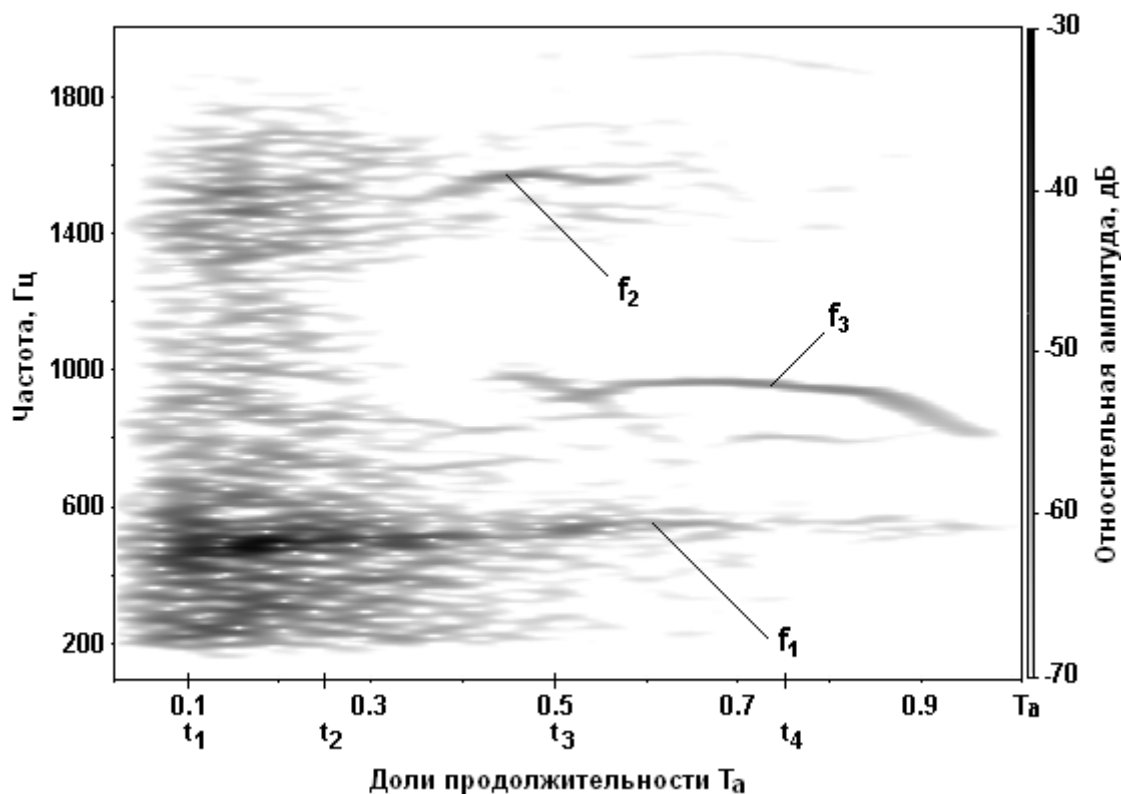


Рис. 2. Спектрограмма трахеальных шумов ФВ:  $f_1$  – среднечастотные СФВ;  $f_2$  – ранние высокочастотные СФВ;  $f_3$  – поздние высокочастотные СФВ.

Измерение основной частоты СФВ на 4 фиксированных временных участках  $t_1 = 0,1 T_a$ ;  $t_2 = 0,25 T_a$ ;  $t_3 = 0,5 T_a$ ;  $t_4 = 0,75 T_a$  выполнялось с помощью настройки курсора на максимум амплитуды дорожки СФВ (Коренбаум и др., 2009). Этим временным участкам согласно аппроксимирующей функциональной зависимости (Кириянова и др., 2007) приблизительно соответствуют объемные скорости  $V(t_1) = MOC_{25}$ ,  $V(t_2) = MOC_{50}$ ,  $V(t_3) = MOC_{75}$ ,  $V(t_4) = 0,156 MOC_{75}$ .

Для определения потоковых (скоростных) и объемных параметров, характеризующих биомеханику ФВ применялась спирография. Использовались компьютерные спирографы: Spiro USB и SuperSpiro (MicroMedical Ltd. UK), ЭТОН (Россия). Регистрировали следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>, л), индексы Тиффно и

Генслера (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС<sub>выд</sub>, л/с), средняя объемная скорость на уровне 25 – 75 % ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>, л/с), максимальные объемные скорости на уровнях 25 %, 50 %, 75 % ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> - л/с), спирографическая продолжительность маневра ФВ (Т<sub>с</sub>, с). Фактические величины базовых спирометрических показателей (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) сравнивались с должными, рассчитанными по регрессионным уравнениям Hankinson (1999).

Все измерения вентиляционной функции легких (акустический и спирографический методы) у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой повторяли через 15-20 мин после ингаляции через спейсер 200 мкг сальбутамола. За значимый бронходилатационный ответ принимали прирост ОФВ<sub>1</sub> и/или ФЖЕЛ  $\geq 12\%$  и 200 мл от исходного значения.

Интерпретация результатов спирометрии проводилась в соответствии с рекомендациями ATS/ERS (2005). Обструктивный вентиляционный дефект диагностировали ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (ЖЕЛ) < значения 5-го перцентиля должной (предсказанной) величины. Степень тяжести обструкции оценивалась по величине ОФВ<sub>1</sub>%. При нормальных результатах спирометрии у части больных бронхиальной астмой в течение недели проводилось мониторирование суточной вариабельности ПОС<sub>выд</sub> с помощью электронного пикфлоуметра «Asthma Monitor» (Jaeger, Germany). За значимый результат принималась вариабельность ПОС<sub>выд</sub> > 20 %.

В качестве биомеханического параметра, характеризующего усилие при маневре ФВ у здоровых некурящих молодых мужчин, определялось максимальное статическое экспираторное давление (Р<sub>е<sub>max</sub></sub>, мм рт. ст.). Измерение Р<sub>е<sub>max</sub></sub> выполнялось в положении сидя с отключенным с помощью зажима носовым дыханием. Во время маневра испытуемые поддерживали одной рукой щеки. Максимальное экспираторное усилие развивалось из положения максимального вдоха и поддерживалось в течение 1-2 с. Обследуемые выполняли 3-4 попытки (отдельно от спирографии и измерения шумов) с минутными интервалами между



ними, регистрировались максимальные значения показателя  $P_{\text{max}}$ .

Обследование водолазов, участвовавших в погружениях, выполнялось до и после этой функциональной нагрузки. Вычисляли динамику акустического ( $T_a$ ) и спирографических (ФЖЕЛ,  $ОФВ_1$ ) показателей.

Для определения физиологических колебаний показателей, характеризующих состояние аппарата вентиляции водолазов, проведен тест с дозированной физической нагрузкой (степ-тест) в полном водолазном снаряжении. Регистрацию трахеальных шумов ФВ и спирографию проводили до нагрузки, и после выполнения степ-теста. В качестве тестирующего инструмента для степ-теста использовались 2 ступеньки высотой 20 и 22 см (общая высота 42 см). Нагрузку регулировали частотой подъемов, задаваемой с помощью метронома, которая составляла 8 подъемов в минуту и выполнялась на суше (в условиях нормобарии). Время нагрузки – 4 мин.

Программа обследования также включала в себя опрос с заполнением анкеты, разработанной на основе стандартных опросников (ATS-DLD-78-A, 1978; ACQ, 1999); измерение антропометрических показателей: роста ( $P$ ), массы тела ( $M$ ), окружности грудной клетки: при спокойном дыхании ( $ОГ_1$ ), на максимальном вдохе ( $ОГ_2$ ) и при максимальном выдохе ( $ОГ_3$ ).

Полученные численные данные обрабатывались методами математической статистики в пакетах прикладных программ Statistica (StatSoft Inc.), MedCalc (MedCalcSoftware).

При описании параметров по группам определялась нормальность их распределения в выборках по  $W$ -критерию Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения выборки характеризовались средним ( $M$ ), стандартным отклонением ( $SD$ ), 95% доверительным интервалом (95% CI). При распределении вариант отличном от нормального, использовались медиана ( $Me$ ) и квартили ( $LQ$ ;  $UQ$ ). В качестве меры разброса параметров при оценке вариабельности использован коэффициент вариации ( $CV$ ).

Для оценки значимости различий в независимых выборках использован

непараметрический U-тест Манна-Уитни. Для оценки значимости различий нескольких независимых выборок применен непараметрический тест Краскела-Уоллиса. Для оценки значимости различий вариант в зависимых выборках, в случае нормального их распределения, использован t-тест для связанных выборок. Для оценки значимости различий вариант, имеющих распределение, отличное от нормального, использован непараметрический T-тест Вилкоксона для связанных выборок. При анализе динамики показателей вентиляционной функции легких при функциональных нагрузках использован метод оценки парных наблюдений в виде нормированного приращения в процентах. Уровень значимости различий между двумя величинами, выраженными в процентах, а также двумя коэффициентами корреляции оценивался с помощью одностороннего теста в подмодуле «Difference Tests: R, %, Means» (Statistica).

Для выявления статистической связи между исследуемыми параметрами использовались корреляционные коэффициенты Пирсона, коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, множественная линейная регрессия, непараметрический дисперсионный анализ.

В качестве уровня статистической значимости принималось  $p < 0,05$ .

При оценке диагностической эффективности выявленных акустических признаков нарушений бронхиальной проходимости использовались статистические параметры рабочей характеристики обнаружения – чувствительность, специфичность, площадь под ROC кривой. Для оптимизации чувствительности и специфичности использован критерий максимума отношения правдоподобия.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При разработке **качественной акустико-биомеханических модели форсированного выдоха** высказано предположение, что шумы ФВ продуцируются в участках бронхиального дерева, обладающих повышенным сопротивлением потоку, за счет турбулентности и вязкоупругих взаимодействий

потока со стенками ДП.

Среднечастотные СФВ у здоровых лиц начинаются примерно с момента установления точки равного давления (ТРД) и следующей за ней (ниже по потоку) зоны максимального сопротивления, формирующихся при ФВ в нижней части трахеи. Предполагается, что область максимального сопротивления потоку далее смещается вглубь бронхиального дерева. При этом смещении в норме за счет автоматической синхронизации опорожнения параллельных воздухопроводящих путей формируется, вероятно, единая зона максимального экспираторного сопротивления дыхательного тракта (рис. 3).

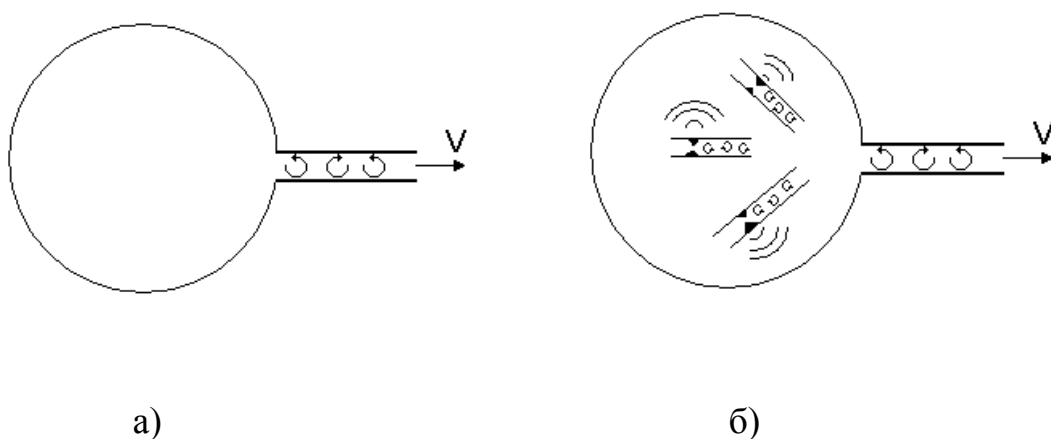


Рис. 3. Схема шумообразования в дыхательной системе человека при ФВ: а) в норме; б) при нарушениях бронхиальной проходимости.

При нарушениях бронхиальной проходимости и, следовательно, замедлении опорожнения отдельных легочных единиц синхронизация нарушается, максимумы сопротивления, а значит, и интенсивные звуковые эффекты могут наблюдаться во многих суженых участках бронхиального дерева одной или разных генераций (рис. 3), в том числе и во внутрилегочных ДП. Это, очевидно, приводит к затягиванию среднечастотных СФВ.

Поздние высокочастотные СФВ образуются тогда, когда интегральный поток воздуха у рта уже мал, а локальная скорость в легочных единицах с повышенным сопротивлением воздушному потоку еще значительна (рис. 3б).

Появление ранних высокочастотных СФВ может быть связано с

патологическими изменениями в крупных ДП. Однако возможен и другой механизм. Поскольку при нарушениях бронхиальной проходимости зона динамического обжатия бронхов и, вероятно, ГРД смещается ближе к периферическим отделам бронхиального дерева, патологически измененные его участки могут еще в начале ФВ оказаться в сдавленном состоянии и продуцировать свисты, продолжающиеся от начала и до конца маневра. При этом поздние СФВ как бы смещаются к началу ФВ.

Увеличение продолжительности широкополосной составляющей шумового процесса при бронхиальной обструкции также может быть обусловлено запаздывающим опорожнением легочных единиц с повышенным сопротивлением воздушному потоку, но при меньших, чем в случае СФВ, локальных скоростях.

Вышеизложенная акустико-биомеханическая модель устанавливает взаимосвязь между биомеханическими характеристиками дыхательной системы при ФВ: давлением, развиваемым за счет напряжения дыхательной мускулатуры и эластической отдачи легких; сопротивлением дыхательных путей; скоростями воздушных потоков; степенью неоднородности этих характеристик в различных отделах легких и некоторыми параметрами шумов ФВ. Однако описание этой взаимосвязи пока носит качественный характер.

Проанализирована **статистическая взаимосвязь продолжительности трахеальных шумов ФВ с биомеханическими параметрами** дыхательной системы.

Из теоретических соображений с использованием однокомпонентной модели дыхательной системы при ФВ и линеаризованной модели потоко-объемной характеристики В.И. Коренбаумом [1, 10] для продолжительности трахеальных шумов ФВ ( $T_a$ ) получено соотношение:

$$T_a \sim \Phi_{\text{ЖЕЛ}} |z_2| / P_{\text{emax}}, \quad (1)$$

где  $|z_2| \sim P_{\text{emax}} / \text{СОС}_{25-75}$  – оценка модуля эквивалентного экспираторного

сопротивления центральной части бронхиального дерева, осредненного по участку от достижения ПОС<sub>выд</sub> до окончания маневра (при функциональном экспираторном стенозе). Из выражения (1) следует прямая зависимость продолжительности шумов ФВ от биомеханических параметров: ФЖЕЛ,  $|z_2|$  и обратная – от  $P_{\text{emax}}$ .

В анализируемой модельной выборке из 32 человек выявлена значимая корреляционная связь между параметрами, входящими в теоретическое соотношение (1):  $T_a$ , ФЖЕЛ,  $P_{\text{emax}}$ ,  $|z_2|$ . Это позволило применить для статистического моделирования теоретического выражения (1) множественную линейную регрессию:

$$\lg T_a \approx -(0,69 \pm 0,37) + (1,05 \pm 0,27) \lg \text{ФЖЕЛ} + (0,72 \pm 0,15) \lg |z_2| - (0,46 \pm 0,23) \lg P_{\text{emax}}, \quad (2)$$

где в скобках указаны значения регрессионных коэффициентов ( $M \pm SE$ ),  $R^2 = 0,57$ ;  $p < 0,001$ .

Выполняя потенцирование левой части уравнения (2) и приравнивая аргументы логарифмов слева и справа, получаем:

$$T_a \approx 10^{-(0,69 \pm 0,37)} \text{ФЖЕЛ}^{(1,05 \pm 0,27)} |z_2|^{(0,72 \pm 0,15)} / P_{\text{emax}}^{(0,46 \pm 0,23)}. \quad (3)$$

Из выражения (3) следует, что в норме  $T_a$  зависит от эквивалентного экспираторного сопротивления дыхательной системы в фазе функционального экспираторного стеноза (в степени около 3/4), от форсированной жизненной емкости легких (в степени около 1), величины прилагаемого усилия (в степени около -1/2).

При нарушениях вентиляционной функции легких можно ожидать взаимосвязанных и разнонаправленных изменений параметров ФЖЕЛ,  $|z_2|$  и  $P_{\text{emax}}$ , входящих в правую часть выражения (3). Однако в случае легких нарушений бронхиальной проходимости будет повышаться экспираторное

сопротивление  $|z_2|$ , поскольку заметное снижение ФЖЕЛ в этих случаях практически не отмечается. Чаще страдают скоростные показатели. Для снижения  $P_{\text{емax}}$  в этих условиях также нет существенных причин. Таким образом, параметры ФЖЕЛ и  $P_{\text{емax}}$  становятся, по сути, индивидуальными коэффициентами пропорциональности между  $T_a$  и  $|z_2|$ . Численные значения степеней этих коэффициентов в выражении (3) характеризуют анализируемую выборку и, вероятно, могут зависеть от антропометрических и возрастно-половых особенностей обследуемых.

Что касается моделирования механизмов и зон шумообразования СФВ, Gavriely et al (1987, 1989) на основе экспериментальных исследований предположили, что основным претендентом на роль механизма СФВ выступает динамический флаттер. Конкурирующая гипотеза формирования СФВ в результате срыва вихрей на ветвлениях бронхиального дерева была выдвинута Коренбаумом и др. (1997).

При спирографии можно получить зависимость объемной скорости потока выдыхаемого газа от времени  $V(t)$ . Тогда в предположении несжимаемости газа и правильного дихотомического ветвления бронхиального дерева линейная скорость потока на  $i+1$  уровне ветвления бронхиального дерева может быть представлена как  $U_{i+1}(t) = V(t)/(N_{i+1}S_{i+1}\alpha)$ , где  $N_{i+1} = 2^{i+1}$  – количество ДП  $i+1$  порядка ветвления бронхиального дерева;  $S_{i+1} \sim d_{i+1}^2$  – площадь просвета ДП  $i+1$  порядка ветвления;  $\alpha$  – коэффициент, характеризующий относительное уменьшение площади просвета ДП в результате экспираторного стеноза. Отсюда следует, что, измеряя частоту СФВ  $f(t)$  в определенный момент времени и задавая среднестатистические диаметры бронхов, можно оценить значения коэффициентов пропорциональности, устанавливающих отношение частоты СФВ к линейной скорости потока для ДП различных уровней ветвления бронхиального дерева. Для случая срыва вихрей определены коэффициенты  $K(t) = f(t)/[U_{i+1}(t)/d_{i+1}]$ , а для случая динамического флаттера –  $G(t) = [f(t) - 228]/[U_{i+1}(t)/d_{i+1}]$ . Тогда для тех уровней бронхиального дерева и текущих

значений времени маневра ФВ, где будет выполняться условие  $K(t) \approx 0,2$  (Коренбаум и др., 1997), уместен механизм срыва вихрей. Напротив, для тех уровней бронхиального дерева и текущих значений времени маневра ФВ, где будет выполняться условие  $G(t) \approx 0,042$  (Gavriely et al., 1987), уместен механизм динамического флаттера. Так выглядит основная идея проведенного статистического моделирования.

Для оценки относительного изменения просвета ДП в процессе функционального экспираторного стеноза использовались экспериментальные результаты (Brackel et al., 2000) и теоретические данные (Lambert et al., 1982). Для срыва вихрей, помимо случая отсутствия деформаций (К), рассмотрены два варианта возможного изменения просвета бронхов при экспираторном стенозе. В первом случае ( $K_1$ ) полагается, что изменения площади просвета преимущественно выражены между зонами бифуркаций ДП, а сами размеры зоны соединений ДП существенно не изменяются из-за их более высокой жесткости. Это допущение, скорее, справедливо для крупных дыхательных путей (трахея, главные и долевые бронхи), имеющих в своих стенках выраженные хрящевые образования. Во втором случае ( $K_2$ ) полагается, что ДП равномерно обжаты на всем их протяжении, включая зону бифуркаций, а следовательно, меняется и размер зоны соединения, с которого срываются вихри.

Для динамического флаттера, помимо случая отсутствия деформаций (G), рассмотрен единственный вариант возможного изменения просвета бронхов при экспираторном стенозе ( $G_2$ ), когда ДП равномерно обжаты на всем их протяжении. В отличие от срыва вихрей на бифуркациях бронхиального дерева динамический флаттер требует для своего существования зоны пережатия ДП, которая, вследствие большей жесткости зоны соединений, вероятно, имеет место между ветвлениями, т.е. по длине бронха  $i+1$ -й генерации. При этом в просвете сдавленного бронха формируется щель, ниже которой по потоку и возможен динамический флаттер.

Для проведения моделирования по каждой спектрограмме модельной

выборки из 54 молодых мужчин рассчитаны коэффициенты  $K$ ,  $K_1$ ,  $K_2$  и  $G$ ,  $G_2$  для всех четырех временных участков ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ,  $t_4$ ) и для каждого уровня бронхиального дерева в диапазоне от трахеи (0-й порядок ветвления) до 7-го порядка ветвления. Рассчитанные значения коэффициентов для СФВ  $f_1$ , в качестве примера, приведены в таблице 1. Аналогичные таблицы построены для высокочастотных СФВ.

Модель деформации ДП, характеризующая для случая срыва вихрей на ветвлениях бронхиального дерева коэффициентом  $K_1$ , представляется более адекватной для случая крупных ДП. Напротив, для бронхов последующих порядков ветвления более уместной представляется модель деформации ДП, характеризующая коэффициентом  $K_2$ . Если использовать далее такой синтетический подход ( $K_1$  – для 0-го, 1-го, 2-го порядков ветвления бронхиального дерева, а  $K_2$  – для последующих), то шумообразование среднечастотных СФВ ( $f_1$ ) может быть объяснено механизмом срыва вихрей на выходе из главных бронхов в трахею в первой четверти маневра ФВ, на выходе из долевого бронха в главные – в середине маневра ФВ и на выходе из сегментарных бронхов в долевого – в последней четверти маневра ФВ. Что касается ранних высокочастотных СФВ ( $f_2$ ), то они могут быть объяснены механизмом срыва вихрей на выходах бронхов 3-го – 7-го порядков ветвления в соответствующие материнские бронхи, но только в первой половине маневра. В то время как поздние высокочастотные СФВ ( $f_3$ ) могут быть объяснены механизмом срыва вихрей только на выходе из сегментарных и субсегментарных бронхов в соответствующие материнские.

Для динамического флаттера уместна только одна модель деформации ДП по типу  $G_2$ . В рамках этой модели шумообразование среднечастотных СФВ ( $f_1$ ) может быть объяснено механизмом динамического флаттера в бронхах 2-го – 7-го порядков ветвления, шумообразование ранних высокочастотных свистов ФВ ( $f_2$ ) – только в бронхах 6-го порядка ветвления, а шумообразование поздних высокочастотных свистов ФВ ( $f_3$ ) – в бронхах 4-го – 7-го порядков ветвления.



Таблица 1

Значения модельных коэффициентов для среднечастотных свистов  
форсированного выдоха ( $M \pm SD$ )

i	d <sub>i</sub> , mm	t/T <sub>a</sub>	K	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	G	G <sub>2</sub>
0	18	0,1	0,38±0,11	0,30±0,08	<b>0,27±0,08</b>	0,202±0,059	0,145±0,042
		0,25	0,56±0,18	0,38±0,12	0,31±0,10	0,313±0,1	0,172±0,055
		0,5	1,08±0,42	0,82±0,32	0,72±0,28	0,601±0,234	0,398±0,155
		0,75	7,15±2,86	5,58±2,23	4,92±1,97	4,073±1,629	2,806±1,112
1	12,2	0,1	<b>0,24±0,07</b>	<b>0,21±0,06</b>	<b>0,19±0,05</b>	0,126±0,037	0,104±0,03
		0,25	0,35±0,11	<b>0,24±0,08</b>	<b>0,20±0,07</b>	0,195±0,062	0,114±0,036
		0,5	0,67±0,26	0,47±0,18	0,39±0,15	0,374±0,146	0,219±0,085
		0,75	4,45±1,78	3,47±1,39	3,07±1,23	2,536±1,014	1,747±0,699
2	8,3	0,1	0,15±0,04	0,13±0,04	0,12±0,03	0,079±0,023	0,063±0,018
		0,25	<b>0,22±0,07</b>	0,13±0,04	0,10±0,03	0,123±0,039	<b>0,054±0,017</b>
		0,5	0,42±0,17	<b>0,20±0,08</b>	<b>0,14±0,06</b>	0,236±0,092	0,078±0,030
		0,75	2,80±0,78	1,09±0,44	0,68±0,27	1,597±0,639	0,389±0,156
3	5,6	0,1	0,09±0,03	0,08±0,02	0,07±0,02	<b>0,049±0,014</b>	<b>0,039±0,011</b>
		0,25	0,14±0,04	0,08±0,03	0,06±0,02	0,076±0,024	<b>0,033±0,011</b>
		0,5	<b>0,26±0,10</b>	0,13±0,05	0,09±0,04	0,145±0,057	<b>0,053±0,021</b>
		0,75	1,72±0,69	0,43±0,17	<b>0,22±0,09</b>	0,981±0,392	0,123±0,049
4	4,5	0,1	0,09±0,03	0,08±0,02	0,08±0,02	<b>0,051±0,015</b>	<b>0,040±0,012</b>
		0,25	0,14±0,04	0,08±0,03	0,06±0,02	0,078±0,025	<b>0,035±0,011</b>
		0,5	<b>0,27±0,11</b>	0,11±0,04	0,07±0,03	0,150±0,059	<b>0,039±0,015</b>
		0,75	1,79±0,71	<b>0,29±0,11</b>	0,11±0,05	1,018±0,407	<b>0,065±0,026</b>
5	3,5	0,1	0,09±0,02	0,08±0,02	0,07±0,02	<b>0,048±0,014</b>	<b>0,038±0,011</b>
		0,25	0,13±0,04	0,08±0,02	0,06±0,02	0,074±0,024	<b>0,033±0,011</b>
		0,5	<b>0,25±0,10</b>	0,08±0,03	0,04±0,02	0,141±0,055	0,024±0,009
		0,75	1,68±0,67	<b>0,15±0,06</b>	0,05±0,02	0,958±0,383	0,026±0,01
6	2,8	0,1	0,09±0,03	0,08±0,02	0,07±0,02	<b>0,049±0,014</b>	<b>0,039±0,011</b>
		0,25	0,14±0,04	0,08±0,03	0,06±0,02	0,076±0,024	<b>0,033±0,011</b>
		0,5	<b>0,26±0,10</b>	0,07±0,03	0,04±0,02	0,145±0,057	0,021±0,008
		0,75	1,72±0,69	0,09±0,03	0,02±0,01	0,981±0,392	0,011±0,004
7	2,3	0,1	0,10±0,03	0,09±0,02	0,08±0,02	<b>0,054±0,016</b>	<b>0,043±0,012</b>
		0,25	<b>0,15±0,05</b>	0,09±0,03	0,07±0,02	0,084±0,027	<b>0,037±0,012</b>
		0,5	<b>0,29±0,11</b>	0,07±0,03	0,03±0,01	0,160±0,062	0,019±0,007
		0,75	1,91±0,76	0,04±0,02	0,01±0,002	1,088±0,435	0,003±0,001

Примечание: i – порядок ветвления бронхиального дерева; d<sub>i</sub> – диаметр бронха i-того порядка ветвления бронхиального дерева; «жирным» шрифтом выделены значения коэффициентов K, K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, находящиеся в пределах ±SD от величины 0,20; «жирным» шрифтом выделены значения коэффициентов G, G<sub>2</sub>, находящиеся в пределах ±SD от величины 0,042.

В наибольшей степени заслуживают доверия те предсказания модели, согласно которым анализируемый механизм шумообразования СФВ прослеживается на протяжении нескольких уровней ветвления бронхиального дерева и в течение нескольких временных участков. Исходя из этих соображений, динамический флаттер может быть исключен из механизмов, ответственных за шумообразование ранних высокочастотных СФВ  $f_2$ .

В отношении оценки деформаций ДП наиболее обоснованными, поскольку значения  $\alpha$  взяты из экспериментальных данных, выглядят предсказания статистической модели для СФВ  $f_1$ , в особенности для крупных ДП. Именно в диапазоне нижнего участка трахеи, ветвлений главных и долевого бронхов рассматриваемой статистической моделью наиболее устойчиво предсказывается срыв вихрей на бифуркациях бронхиального дерева. Надежность этих предсказаний усиливается слабым влиянием учета деформаций ДП. Напротив, динамический флаттер оказывается возможным, только начиная с долевого бронхов (практически на 2 порядка ветвления ниже, чем срыв вихрей), причем учет деформации ДП сказывается на этом эффекте драматически. Как известно, динамический флаттер реализуется ниже по течению от точки пережатия, которая лежит далее по потоку от ТРД, а ТРД в начале ограничения потока находится в области главных бронхов или даже внутригрудного участка трахеи (Pedersen et al., 1998). Поэтому в рамках вышеприведенной качественной акустико-биомеханической модели представляется сомнительным, чтобы шумообразование наиболее мощных среднечастотных СФВ, по крайней мере у здоровых лиц, начиналось сразу во внутрилегочных ДП, минуя внутригрудные. Вышеизложенное позволяет отдать предпочтение срыву вихрей в крупных ДП в качестве механизма формирования среднечастотных СФВ ( $f_1$ ) у здоровых лиц.

Что касается ранних высокочастотных СФВ  $f_2$ , то механизм срыва вихрей представляется здесь более предпочтительным, чем механизм динамического флаттера. Напротив, для поздних высокочастотных СФВ  $f_3$  предсказания статистической модели более устойчивы и потому более предпочтительны для

динамического флаттера.

Таким образом, зоны шумообразования СФВ, согласно полученной модели, оказываются расположенными в достаточно удаленных отделах бронхиального дерева и, следовательно, широко рассредоточены в респираторном тракте даже у здоровых лиц. С этим, вероятно, связаны неудачи использования СФВ для диагностики бронхиальной обструкции (Почекутова, 2001; Fiz et al., 2006), поэтому из проанализированных параметров для акустической оценки бронхиальной проходимости использовались только временные.

**Акустическая оценка бронхиальной проходимости на основе анализа трахеальных шумов ФВ** требует физиологического обоснования в части выделения акустических параметров, дискриминирующих здоровых и лиц с обструктивными нарушениями вентиляционной функции легких, нормирования акустических параметров ФВ и сопоставления результатов акустической диагностики с данными референсных методов на репрезентативных выборках обследуемых в целях определения эффективности разрабатываемого способа.

Проведен сравнительный **анализ продолжительности трахеальных шумов ФВ ( $T_a$ )** на обучающей выборке.

Обструктивный вентиляционный дефект на спирограмме выявлен у 39 из 50 больных бронхиальной астмой. У 8 из 11 пациентов, имеющих нормальные спирографические показатели, выявлена положительная реакция на сальбутамол, еще у 3-х больных – значимая суточная вариабельность  $ПОС_{\text{выд}}$ . Обструктивные нарушения у этих 11 человек были расценены как легкие. Остальные 39 пациентов ранжированы по тяжести бронхиальной обструкции согласно уровню  $ОФВ_1\%$  (табл. 2).

На основе ROC-анализа в качестве порогового по критерию максимального отношения правдоподобия (сплошная линия на рис. 4) выбрано значение  $T_a = 1,86$  с (MedCalc version 9.2.1.0, MedCalcSoftware). Таким образом,  $T_a > 1,86$  с полагалось критерием нарушений бронхиальной проходимости. При этом пороге чувствительность акустического теста составила 82 %, специфичность – 94 %,

диагностическая эффективность (Реброва, 2002) – 88 %.

Таблица 2

Распределение степени тяжести бронхиальной обструкции в группе больных бронхиальной астмой обучающей выборки (n=50)

Степень тяжести по ОФВ <sub>1</sub> %	легкая >70	умеренная 60-69	умеренно тяжелая 50-59	тяжелая 35-49
Характеристики				
Ранги	1	2	3	4
Количество больных	35	6	7	2
Частость, %	70	12	14	4

Чувствительность отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (ЖЕЛ) составила 78 % при специфичности 100 % (диагностическая эффективность 89 %). Чувствительности параметров T<sub>a</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (ЖЕЛ) не различались существенно (p = 0,22), однако специфичность отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (ЖЕЛ) оказалась выше (p = 0,041).

Поскольку соотношение между чувствительностью и специфичностью диагностического теста зависит от выбранной пороговой величины показателя, целесообразно сравнивать площади под ROC-кривой анализируемых параметров. В результате такого анализа не выявлено значимых различий между T<sub>a</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (ЖЕЛ), p = 0,98. В то же время величина площади под ROC-кривой параметра T<sub>c</sub> уступала значению для T<sub>a</sub> (p < 0,001).

У больных бронхиальной астмой выявлена значимая корреляция T<sub>a</sub> с ОФВ<sub>1</sub> (r = - 0,38; p = 0,007), ОФВ<sub>1</sub>% (r = - 0,48; p = 0,0004), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (r = - 0,65; p < 0,0001) и T<sub>c</sub> (r = 0,65; p < 0,0001). Также выявлена значимая корреляция T<sub>a</sub> с ранжированной тяжестью обструкции (r = 0,51; p = 0,0001).

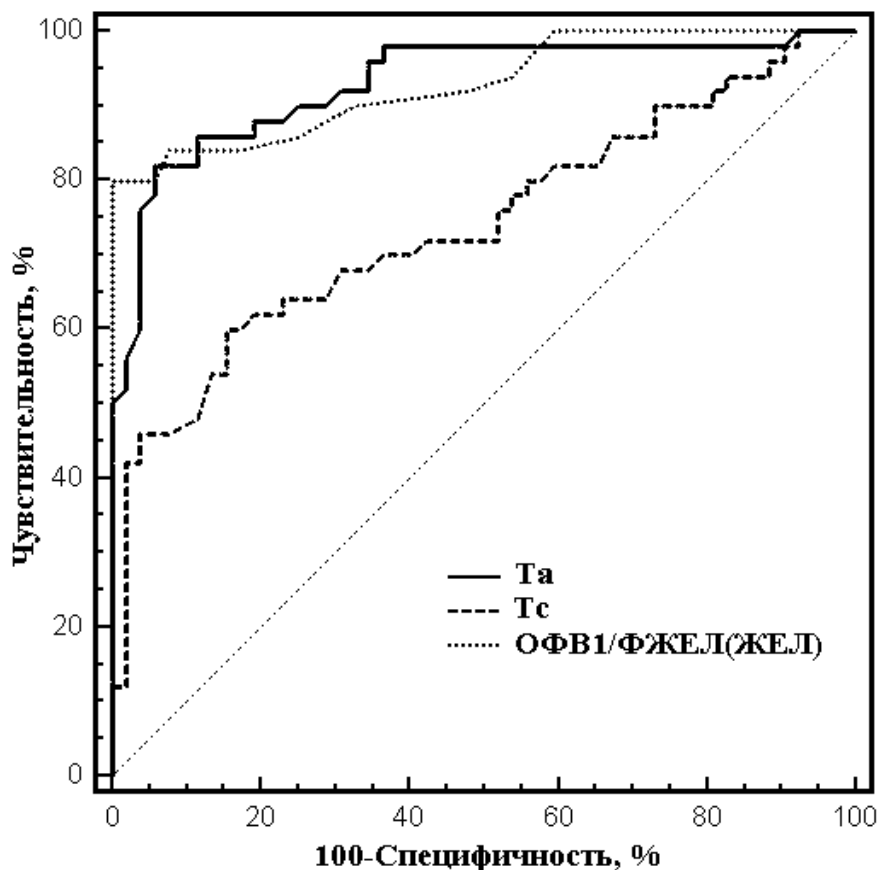


Рис. 4. Рабочие характеристики обнаружения (ROC - кривые) акустической продолжительности шумов ФВ ( $T_a$ ); спирометрической продолжительности ( $T_c$ ); отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ(ЖЕЛ)$  в сравниваемых группах обучающей выборки.

При сравнении  $T_a$  и  $T_c$ , как в группе здоровых лиц, так и в группе больных бронхиальной астмой, выявлены значимые различия между этими параметрами ( $p < 0,0001$ ). Отношение  $T_a/T_c$  в группе здоровых лиц составило  $55,5 \pm 14,3 \%$ , а в группе больных –  $73,3 \pm 21 \%$ . Различия между группами по этому отношению оказались значимыми ( $p = 0,035$ ). Таким образом,  $T_a$  и  $T_c$  (по крайней мере при отдельной регистрации) не являются взаимозаменяемыми параметрами.

Проведенное исследование показало, что продолжительность трахеальных шумов ФВ ( $T_a$ ) является достаточно чувствительным и специфичным тестом оценки бронхиальной проходимости у молодых мужчин.

При решении задачи **нормирования продолжительности трахеальных шумов ФВ** обращено внимание на корреляционные связи параметров, входящих в правую часть теоретического соотношения (1) с антропометрическими

показателями. По аналогии с (2) получено регрессионное уравнение:

$$\lg T_a \approx -(4,82 \pm 1,36) + (11,48 \pm 2,81) \lg O\Gamma_2 + (0,55 \pm 0,10) \lg |z_2| - (9,47 \pm 2,84) \lg O\Gamma_1, \quad (4)$$

где  $R^2 = 0,63$ ;  $p < 0,0001$ . Выполнив потенцирование правой части (4) и приравняв выражения под логарифмами, получим:

$$T_a \approx 1,53 \cdot 10^{-5} O\Gamma_2^{(11,48 \pm 2,81)} |z_2|^{(0,55 \pm 0,10)} / O\Gamma_1^{(9,47 \pm 2,84)}. \quad (5)$$

Выразим  $|z_2|$  из (5) в виде соотношения пропорциональности:

$$|z_2| \sim [(T_a \cdot 10^5 O\Gamma_1^{(9,47 \pm 2,84)}) / (1,53 O\Gamma_2^{(11,48 \pm 2,81)})]^{1/(0,55 \pm 0,10)}. \quad (6)$$

Заметим, что выражение в правой части (6), стоящее в квадратных скобках, представляет собой не что иное, как нормированную на индивидуальные антропометрические характеристики обследуемых продолжительность трахеальных шумов ФВ. Обозначим это выражение  $T_{an}$ . С учетом того, что  $O\Gamma_2 = O\Gamma_1 + \Delta L$ , а по обследуемой выборке  $\Delta L / O\Gamma_1 \ll 1$ , можно приближенно записать  $T_{an} \sim T_a / O\Gamma_1^2$ .

Параметр  $T_{an} = T_a / O\Gamma_1^2$  в модельной выборке значимо не коррелирует ни с одним из проанализированных антропометрических показателей. В то же время имеется сильная корреляционная связь ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,001$ ; 95% CI: 0,52 – 0,99) между  $T_{an}$  и эквивалентным экспираторным сопротивлением  $|z_2|$ .

Таким образом, для здоровых лиц величина параметра  $T_{an}$  является оценкой эквивалентного экспираторного сопротивления проводящих ДП в течение действия функционального экспираторного стеноза. В соответствии с вышерассмотренной качественной акустико-биомеханической моделью продолжительность шумов ФВ в норме и определяется этим единым экспираторным сопротивлением. Однако при нарушениях проходимости в

бронхиальном дереве существуют рассредоточенные области повышенного сопротивления воздушному потоку (рис. 3б). Следовательно, в этом случае значение параметра  $T_{an}$  будет отражать уже не столько эквивалентное экспираторное сопротивление проводящих ДП, сколько превышение фактической продолжительностью шумообразования величины, прогнозируемой по нормальному индивидуальному значению этого сопротивления. Следовательно,  $T_{an}$  является потенциальным диагностическим критерием нарушений бронхиальной проходимости и отношение  $T_a/O\Gamma_1^2$  может быть использовано для нормирования продолжительности трахеальных шумов ФВ.

Кроме того, исходя из эмпирических соображений, было сочтено необходимым продолжить исследование возможностей нормирования акустического параметра  $T_a$  на основные антропометрические показатели: рост (Р) и массу тела (М).

Оценены **половые особенности временных акустических параметров** у здоровых молодых мужчин и женщин одной возрастной группы. Показано, что хотя продолжительность трахеальных шумов ФВ ( $T_a$ ) у женщин значимо короче, чем у мужчин ( $p = 0,001$ ), при нормировании на антропометрические показатели ( $T_a/O\Gamma_1^2$ ,  $T_a/P$ ,  $T_a/M$ ) эта разница исчезает. Таким образом, половые различия преимущественно обусловлены разницей в антропометрических показателях (юноши имеют большие рост, массу тела и окружность грудной клетки). Вместе с тем регрессионная модель для продолжительности трахеальных шумов ФВ, построенная по аналогии с (4) для девушек, оказалась недостоверной. Следовательно, определенные половые особенности все же существуют.

Действительно, у здоровых молодых мужчин важным детерминантом продолжительности трахеальных шумов ФВ ( $T_a$ ) является отношение  $O\Phi B_1/\Phi ЖЕЛ$  ( $r = - 0,73$ ,  $p < 0,0001$ ; 95% CI:  $- 0,61 - - 0,82$ ), которое отражает соотношение калибра проводящих дыхательных путей и объема легочной паренхимы. Низкие значения этого отношения и удлинение  $T_a$  могут быть связаны с airway-parenchymal dysanapsis (Green et al., 1974). У здоровых молодых

женщин корреляционная связь продолжительности трахеальных шумов ФВ с отношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,0004$ ; 95% CI:  $-0,23 - -0,71$ ) оказалась значимо слабее ( $p = 0,012$ ). По-видимому, это связано с тем, что крупные проводящие ДП у девочек растут пропорционально объему легких, в то время как у мальчиков может быть задержка их роста, вследствие чего возникает диспропорция между диаметром ДП и объемом легочной паренхимы, т.е. *airway-parenchymal dysanapsis*, который, таким образом, свойственен преимущественно мужчинам (Becklake, 2003).

На расширенной (экзаменационной) выборке молодых мужчин проанализирована **дискриминирующая способность продолжительности трахеальных шумов ФВ и ее нормированных дериватов**. Пороговые значения параметров для молодых мужчин и диагностическая эффективность, определенные в группах больных с подтвержденной обструкцией и здоровых некурящих лиц расширенной выборки, приведены в таблице 3.

Наилучшей диагностической эффективностью обладают параметры  $T_a/ОГ_1^2$  (85,4 %),  $T_a/M$  (85,7 %), которые практически неотличимы по диагностической эффективности от спирометрического индекса  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (86 %). Полученные на расширенной выборке результаты согласуются с данными по обучающей выборке и свидетельствуют об эффективности диагностики бронхиальной обструкции с помощью разработанного способа.

В таблице 4 приведена распространенность отклонений акустических параметров от нормы в различных группах обследованных. Из представленных результатов следует, что на экзаменационной выборке больных со спирографически негативной бронхиальной астмой ( $n = 78$ ) с помощью разработанных параметров почти у половины (41 – 49,2 %) из них удается объективно выявить акустические признаки скрытой бронхиальной обструкции, не обнаруживаемой спирографически. С помощью теста Краскела-Уоллиса, который является непараметрическим вариантом дисперсионного анализа, выявлены значимые различия по всем акустическим параметрам между группами



расширенной (экзаменационной) выборки ( $p < 0,0001$ ). Это свидетельствует о существенном влиянии фактора «вероятности нарушений бронхиальной проходимости» на дисперсию акустического параметра  $T_a$ . Вероятность наличия нарушений бронхиальной проходимости, очевидно, увеличивается от группы здоровых некурящих лиц к группе больных со спирографически подтвержденной обструкцией (табл. 4).

Таблица 3

Пороговые значения и диагностическая эффективность акустических и спирографических параметров в расширенной выборке

Параметр	$T_a$ , с	$T_a/OG_1^2$ , с м <sup>-2</sup>	$T_a/P$ , с м <sup>-1</sup>	$T_a/M$ *10 <sup>-2</sup> , с кг <sup>-1</sup>	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ %	$T_c$ , с
Пороговая величина	1,8	2,2	0,98	2,61	75*	3,19
Чувствительность, %, (95% CI)	78,9 (67,6- 87,7)	87,8 (75,2- 95,3)	80,3 (69,1- 88,8)	83 (72,3- 90,9)	74,6* (64,5- 84,7)	56,3 (44,0- 68,1)
Специфичность, %, (95% CI)	84,4 (74,4- 91,7)	83 (72,9- 90,7)	81,8 (71,4- 89,7)	88,3 (79- 94,5)	97,4* (90,4- 99,3)	85,7 (75,9- 92,6)
Площадь под ROC кривой, (95% CI)	0,883 (0,820- 0,930)	0,930 (0,872- 0,968)	0,88 (0,821- 0,931)	0,906 (0,847- 0,948)	0,925* (0,870- 0,962)	0,708** (0,628- 0,780)

Примечание: \* - при фиксированном пороге; \*\* -  $p < 0,01$  при сравнении с  $T_a$ .

Поскольку проходимость ДП определяется бронхиальным сопротивлением, данный результат подтверждает вывод акустико-биомеханической модели о том, что  $T_a$  отражает эквивалентное сопротивление дыхательных путей при ФВ.

Таблица 4

Распространенность отклонений от нормы, выявляемых акустическими показателями в расширенной (экзаменационной) выборке, % (95% CI)

Группы Критерии	Здоровые некурящие лица (n=77)	Здоровые курильщики (n=44)	Больные бронхиальной астмой с не- подтвержденной обструкцией (n=78)	Больные бронхиальной астмой с подтвержденной обструкцией (n=71)
$T_a > 1,8$ с	16 (8,7 - 24,7)	27,3 (14,1 - 40,5)	41** (30,1 - 51,9)	78,9* (67,6 - 87,7)
$T_a/ОГ_1^2 > 2,2$ с м <sup>-2</sup>	17 (9,6 - 26,0)	25 (12,3 - 37,7)	49,2** (38,1 - 60,3)	87,8* (75,2 - 95,3)
$T_a/P > 0,98$ с м <sup>-1</sup>	18 (10,5 - 27,3)	27,3 (14,1 - 40,5)	47,4** (36,3 - 58,5)	80,3* (69,1 - 88,8)
$T_a/M >$ $2,61 \cdot 10^{-2}$ с кг <sup>-2</sup>	13 (6,6 - 21,3)	22,7 (10,3 - 35,1)	46,2** (35,3 - 57,1)	83* (72,3 - 90,9)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ $\leq 75\%$	2,6 (0,2 - 7,1)	0	0	74,6* (64,5 - 84,7)

Примечание: \* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с группой здоровых некурящих лиц.

Перспективным акустическим параметром также является **динамика продолжительности трахеальных шумов ФВ** в ответ на функциональные нагрузки  $\Delta T_a = (T_{a2} - T_{a1})/T_{a1} \cdot 100\%$ , где  $T_{a1}$  – величина  $T_a$  до пробы;  $T_{a2}$  – после нее.

На выборке из 10 человек оценена повторяемость  $T_a$  в терминах коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV). Затем на его основе ( $1,65 \cdot CV$ ;  $p < 0,05$ ) определена пороговая величина значимой  $\Delta T_a = 17\%$ .

Другой подход применен для оценки влияния водолазных погружений. В группе из 33 водолазов, выполнявших на суше тест с физической нагрузкой (степ-

тест) в кислородном дыхательном снаряжении, определен 95% предел  $\Delta T_a$ , который составил 19,6 %. Это пороговое значение применено при анализе влияния подводного погружения на дыхательную систему.

**Оценка  $\Delta T_a$  использована для контроля состояния вентиляционной функции легких водолазов после погружения в кислородном дыхательном аппарате закрытого типа.**

Известно, что водолазная деятельность связана с воздействием на респираторную систему целого комплекса неблагоприятных факторов, доминирующим из которых в рассматриваемом случае является увеличенное парциальное давление кислорода (гипербарическая гипероксия). Токсическое воздействие высоких концентраций кислорода на дыхательную систему подтверждено многочисленными исследованиями, проведенными как на животных, так и с участием людей. Острая легочная форма кислородной интоксикации проявляется першением в дыхательных путях и позывами на кашель. Легочная форма кислородной интоксикации в отечественных работах представлена недостаточно. Основное внимание было сосредоточено на, как правило, следующих за легочной, сосудистой и судорожной формах острой кислородной интоксикации, представляющих непосредственную угрозу для жизни водолазов. В то же время из анализа зарубежных данных следует, что и легочная форма кислородной интоксикации приводит к развитию не только преходящих, но и отсроченных нарушений легочной функции водолазов, чреватых серьезными последствиями для здоровья. Хотя для водолазов и разработаны стандарты профилактики повреждающего действия кислорода (Смолин и др., 2001), данная проблема все еще остается актуальной (Shykoff, 2005). Традиционно токсическую для легких экспозицию оценивают по изменению ЖЕЛ, однако поиск более чувствительных показателей продолжается.

Для выполнения исследований в фоновом режиме обследовано 70 водолазов, которые ранее совершали погружения в аппарате ИДА-71, использующем обогащенную кислородом дыхательную смесь. Для контроля

обследована группа здоровых мужчин (77 чел.), не связанных с водолазными работами профессионально. Spiрографические параметры в сравниваемых группах находились в пределах нормальных значений. Несмотря на разницу в массе тела и окружности грудной клетки (у водолазов их значения были выше) по большинству спирографических показателей группы не различались. Лишь показатель  $ОФВ_1\%$  в группе водолазов был значимо меньшим, чем в контрольной (хотя и в пределах нормы). Несмотря на сравнительно малый стаж водолазных погружений, наблюдаемые различия могут являться следствием негативного влияния факторов погружения, и, прежде всего, гипербарической гипероксии на легочную функцию. Вместе с тем, группа водолазов не характеризовалась увеличенными по сравнению с контрольной объемами легких, найденными в некоторых исследованиях (Adir et al., 2005). Хотя продолжительность трахеальных шумов ФВ ( $T_a$ ) в группе водолазов была значимо большей, чем в контрольной группе, при нормировании этого параметра на окружность грудной клетки ( $T_a/ОГ_1^2$ ) и массу тела ( $T_a/M$ ) разница нивелировалась.

В погружениях с использованием аппарата ИДА-71 участвовали 48 водолазов. За значимую динамику принимали  $\Delta T_a > 19,6\%$ , а для  $\Delta ФЖЕЛ$  и  $\Delta ОФВ_1$  – снижение более чем на 10 %. Групповые акустические и спирографические показатели погружавшихся водолазов приведены в таблице 5.

Таблица 5

Акустические и спирометрические показатели водолазов по группе в целом (n=48) до и после погружения

Показатель	До погружения Me; LQ; UQ	После погружения Me; LQ; UQ	Статистическая значимость различий групповой динамики (p)
$T_a$ , с	1,60; 1,43; 1,88	1,77; 1,49; 1,97	0,33
$ОФВ_1$ , л	4,66; 4,36; 5,15	4,58; 4,30; 4,99	0,0003
ФЖЕЛ, л	5,37; 5,10; 5,98	5,32; 4,75; 5,86	0,01

По группе в целом спирографические параметры до и после погружения находились в пределах нормальных значений. В то же время после погружения обнаружено статистически значимое снижение  $\text{OФВ}_1$  и ФЖЕЛ, но не отношения  $\text{OФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ . Эти изменения свидетельствуют о преходящем снижении вентиляционной функции даже после одиночного погружения и согласуются с результатами, полученными ранее (Neubauer, Tetzlaff, 1999).

Результаты анализа распространенности типов индивидуальной динамики акустического ( $T_a$ ) и спирографических (ФЖЕЛ,  $\text{OФВ}_1$ ) параметров представлены на рис. 5. У 10 водолазов (20,8 %; 95% CI: 10,6 – 33,2 %) наблюдалось значимое увеличение продолжительности трахеальных шумов ФВ более чем на 19,6 %. У двух из них отмечалось одновременное ухудшение как акустического, так и спирографических параметров, при этом у данных водолазов появилось першение за грудиной и малопродуктивный кашель, которых не было до погружения. Еще у одного водолаза со значимым увеличением  $T_a$ , но без спирографических изменений, в процессе погружения возникли позывы на кашель. Таким образом, у 3 водолазов из 10, отреагировавших существенным увеличением  $T_a$ , после погружения имели место симптомы, характерные для начальных проявлений легочной формы интоксикации кислородом (Смолин и др., 2001). Важно отметить, что доля лиц с увеличением  $\Delta T_a$  более 19,6 % в группе водолазов, совершивших погружение (20,8 %), была значимо большей ( $p=0,036$ ), чем в группе, испытуемые которой совершали физические упражнения (степ-тест) в водолазном снаряжении на суше (6 %) – т.е. в отсутствие фактора гипербарии. Таким образом, вероятной причиной выявляемого после погружения увеличения продолжительности трахеальных шумов ФВ может быть именно гипербарическая гипероксия.

Механизмы развития токсического влияния кислорода на респираторную систему являются предметом интенсивного изучения. Неблагоприятные факторы, сопровождающие погружения, такие как увеличенное сопротивление дыханию, гипербарическая гипероксия, примесь в дыхательной смеси частичек натронной

известии (поглотитель) или паров щелочи (регенеративное вещество) могут вызывать сужение просвета дыхательных путей за счет утолщения их стенки вследствие воспаления.

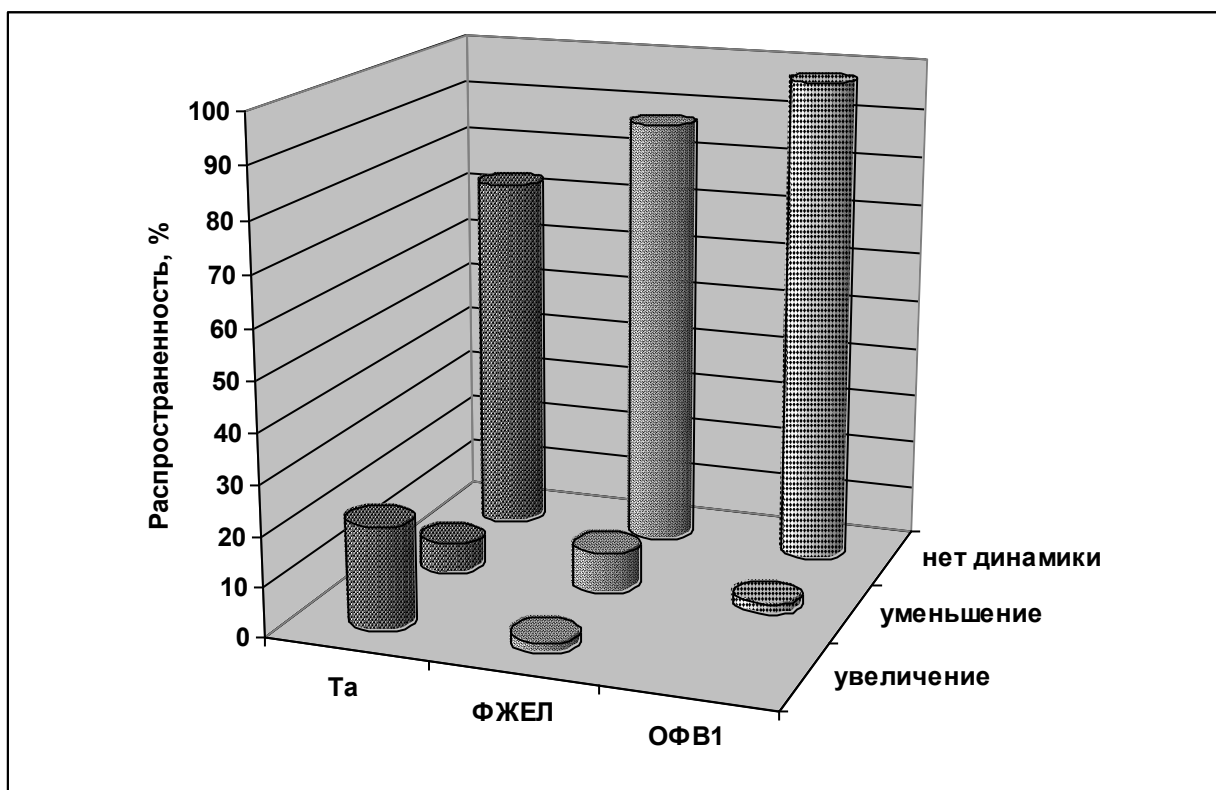


Рис. 5. Распространенность типов динамики параметров вентиляционной функции легких у водолазов после погружения:  $T_a$  – акустическая продолжительность трахеальных шумов ФВ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за первую секунду.

Также одним из возможных механизмов уменьшения просвета ДП является наличие гиперреактивности бронхов, которая может представлять собой врожденный биологический дефект или быть приобретенной, в том числе и вследствие влияния хронической гипероксии. В работе Clark et al. (1999) при экспозиции кислородом с абсолютным давлением равным 2,5 атм у 2-х из 7-ми обследуемых наблюдалось неожиданно раннее (через 1,4 ч) и выраженное падение показателей легочной функции, оказавшееся быстро обратимым. На основании этого высказано предположение о сужении периферических ДП, вызванном ирритативным воздействием кислорода на окончания блуждающего нерва в слизистой оболочке бронхов.

Полагают, что острая воспалительная реакция в стенках ДП под

воздействием гипероксии возникает вследствие оксидативного стресса. Это подтверждается увеличением содержания нейтрофилов в лаважной жидкости после экспозиции, трахеальной эритемой и ассоциированными симптомами трахеальной ирритации при полном давлении 1,5 и 2,0 атм (Clark et al., 1999). Carignano et al. (2004), проанализировав концентрацию 8-изопростана и интерлейкина-6 в выдыхаемом конденсате после экспозиции кислородом в сравнении с воздухом, обнаружили, что у здоровых лиц после дыхания смесью, содержащей всего 28 % кислорода в течение 1 часа (при нормальном давлении), содержание этих маркеров оксидативного стресса значительно увеличилось. После дыхания воздухом подобных изменений отмечено не было. Эти результаты говорят о том, что воспалительные изменения в дыхательных путях при гипероксии могут развиваться достаточно быстро.

В свете вышеизложенного нарушения вентиляционной функции легких у обследованных водолазов можно увязать с развитием воспаления слизистой бронхов и сопутствующего отека. Не исключено и развитие бронхоспазма вследствие ирритации окончаний блуждающего нерва с реализацией механизма бронхиальной гиперреактивности. Также возможной причиной выявленных вентиляционных нарушений может служить увеличение механической неоднородности легких вследствие изменения эластических свойств паренхимы при появлении участков с повышенной «жесткостью» из-за развития ателектазов поглощения либо субклинического отека легких (Burger, Mead, 1969).

Как мы видим, морфологической основой снижения вентиляционной функции в ответ на гипербарическую гипероксию может быть как поражение проводящих ДП и развитие обструктивных нарушений, так и повреждение легочной паренхимы, которое обычно проявляется рестрикцией. Спирометрия не всегда позволяет различить эти состояния (Gilbert et al., 1986). Таким образом, по снижению ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ у водолазов после погружения нельзя судить о том, что явилось причиной – обструкция ДП или изменения паренхимы, а можно только констатировать ухудшение вентиляционной функции легких. В то же время с

учетом полученных модельных данных удлинение  $T_a$  свидетельствует о появлении нарушений бронхиальной проходимости. В этом свете бессимптомное увеличение продолжительности трахеальных шумов ФВ после погружения у водолазов, вероятно, характеризует скрытую доклиническую фазу токсического воздействия кислорода на легкие, проявляющуюся нарушениями бронхиальной проходимости.

Заметим, что признаки токсического поражения дыхательной системы развились у обследованных водолазов в сроки, которые не превышали допустимое время водолазных работ. Существующие на сегодняшний день лимиты экспозиции гипероксией разрабатывались с ориентацией на более тяжелые системные токсические поражения (судорожная и сосудистая формы). До настоящего времени риски развития токсического повреждения легких плохо охарактеризованы, а значит, и нет возможности прогнозирования развития легочной формы отравления кислородом у конкретного водолаза. С учетом вышеизложенного полученные в диссертации результаты свидетельствуют о перспективности использования акустического параметра  $\Delta T_a$  в качестве показателя состояния вентиляционной функции легких при водолазных погружениях.

В части анализа ограничений методологии исследования необходимо подчеркнуть, что вывод о том, что увеличение продолжительности трахеальных шумов ФВ после погружения свидетельствует о развитии бронхиальной обструкции, сделан на основе разработанных в диссертации акустико-биомеханических представлений.

Проанализирована **динамика продолжительности трахеальных шумов ФВ при бронхолитической пробе с сальбутамолом**, проведенной у 146 больных бронхиальной астмой и у 114 здоровых некурящих и курящих молодых мужчин.

В отличие от здоровых лиц, у больных бронхиальной астмой по группе в целом наблюдалось значимое укорочение  $T_a$  после бронхолитической пробы.



При оценке индивидуальной динамики (рис. 6), значимость которой определялась по превышению порога внутрииндивидуальной вариабельности  $\Delta T_a > 17\%$ , выявлено, что преобладающим типом реакции продолжительности трахеальных шумов ФВ на бронхолитик у больных бронхиальной астмой является ее уменьшение (укорочение).

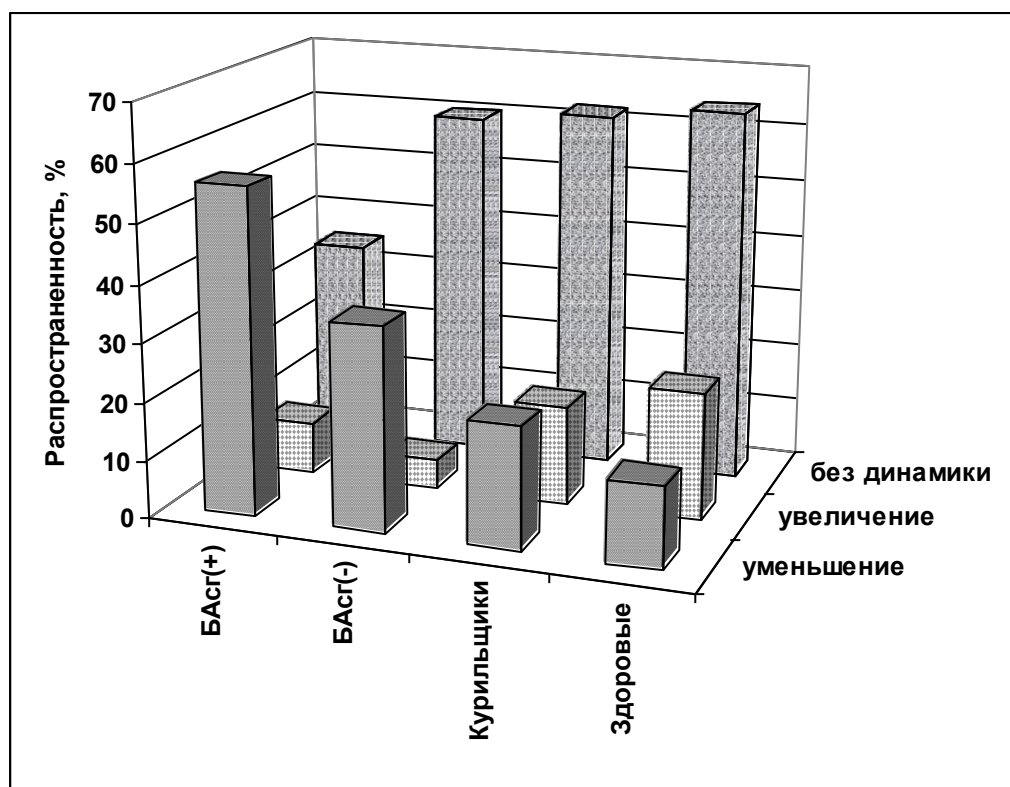


Рис. 6. Распространенность различных типов динамики  $T_a$  после бронхолитической пробы в анализируемых группах молодых мужчин: БАст(+) – группа больных бронхиальной астмой с подтвержденной обструкцией; БАст(-) – группа больных бронхиальной астмой со спирометрически не подтвержденной обструкцией.

Укорочение  $T_a$  у больных бронхиальной астмой как с подтвержденной ( $n = 68$ ), так и с неподтвержденной обструкцией ( $n = 78$ ) встречалось значимо чаще, чем у здоровых некурящих лиц ( $n = 72$ ). Различия между группами больных по распространенности этого типа динамики также статистически значимы ( $p = 0,006$ ). В анализируемых группах наблюдается тенденция к росту распространенности реакции укорочения  $T_a$  с увеличением вероятности нарушений бронхиальной проходимости до пробы (рис. 6). Спирометрический паттерн ответа на бронхолитик у больных в основном характеризовался

изолированным приростом  $ОФВ_1$ , то есть потока, а не объема (ФЖЕЛ). С учетом этого можно предположить, что наблюдаемая реакция свидетельствует о снижении эквивалентного сопротивления  $|z_2|$ , тем более распространенном, чем чаще этот параметр страдал в конкретной группе обследуемых. Об этом же говорит и результат оценки величины динамики  $T_a$  в зависимости от ранжированной степени тяжести бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой (рис. 7).

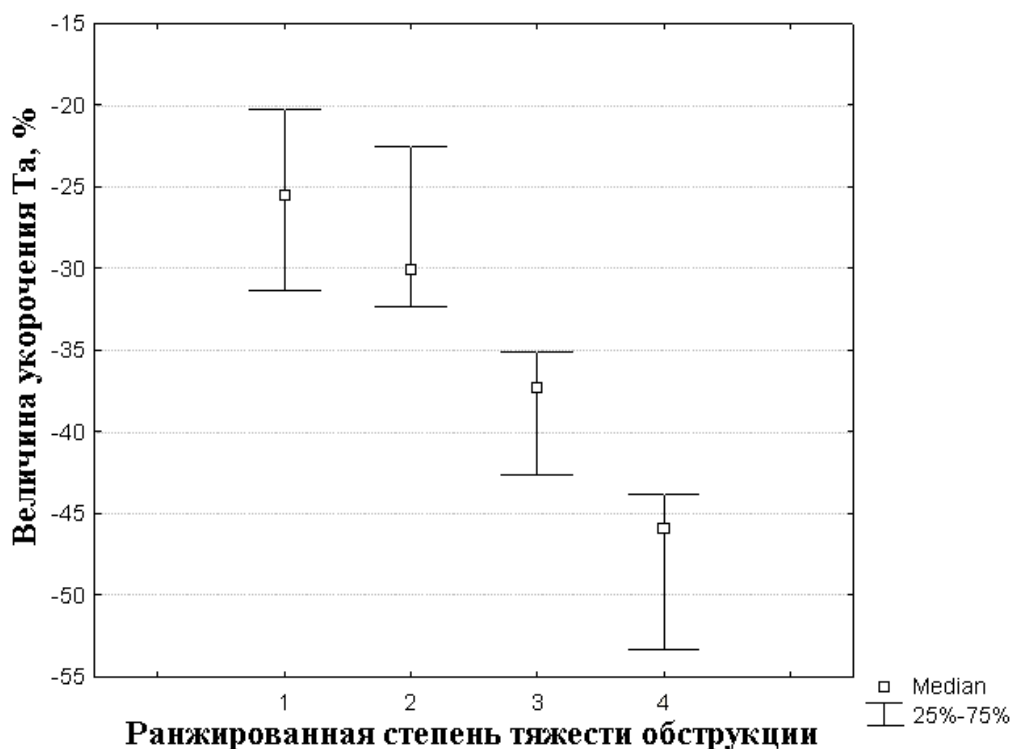


Рис. 7. Величина укорочения  $T_a$  после ингаляции бронхолитика в группе больных бронхиальной астмой с подтвержденной обструкцией в зависимости от ранжированной степени ее тяжести : 1 - легкая степень ( $n = 24$ ); 2 - умеренная ( $n = 5$ ); 3 - умеренно тяжелая ( $n = 6$ ); 4 - тяжелая ( $n = 3$ ).

При нарастании выраженности обструкции, оцениваемой по  $ОФВ_1\%$ , то есть росте эквивалентного сопротивления  $|z_2|$  до пробы, значимо растет величина реакции укорочения  $T_a$  на бронхолитик (тест Краскела-Уоллиса,  $p = 0,036$ ).

Напротив, отсутствие динамики  $T_a$  наиболее характерно для группы здоровых лиц (рис. 6) как некурящих, так и курильщиков ( $n = 42$ ). И даже у больных бронхиальной астмой без спирографически подтвержденных

обструктивных нарушений этот тип реакции становится превалирующим. Такой тип динамики свидетельствует в пользу отсутствия существенных изменений эквивалентного сопротивления  $|z_2|$ , что для здоровых лиц, видимо, можно считать нормой. Довольно высокая специфичность (86 %) типа динамики в виде укорочения  $T_a$  может оказаться полезной для диагностических целей.

### Выводы

1. Продолжительность трахеальных шумов форсированного выдоха пропорциональна определенным на выборке здоровых молодых мужчин степенным функциям биомеханических параметров: эквивалентное экспираторное сопротивление центральной части бронхиального дерева в фазе экспираторного стеноза, форсированная жизненная емкость легких и максимальное статическое экспираторное давление.
2. Среднечастотные свисты форсированного выдоха формируются в 1 - 3 генерациях бронхиального дерева, а ранние высокочастотные – в 3 - 7 генерациях (доминирующий механизм – срыв вихрей). Поздние высокочастотные свисты формируются в 4 - 7 генерациях бронхиального дерева (наиболее вероятный механизм – динамический флаттер).
3. Наиболее важными физиологическими детерминантами продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха здоровых лиц молодого возраста являются: окружность грудной клетки, соотношение калибра проводящих дыхательных путей и объема легочной паренхимы, характеризуемое индексом  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , пол.
4. Пороговые величины продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха (1,8 с), продолжительности, нормированной на окружность грудной клетки ( $2,2 \text{ с м}^{-2}$ ), рост ( $0,98 \text{ с м}^{-1}$ ) и массу тела ( $2,61 \cdot 10^{-2} \text{ с кг}^{-1}$ ), полученные на выборке молодых мужчин, представленной здоровыми некурящими лицами и больными бронхиальной астмой со спирографически подтвержденной бронхиальной обструкцией, обеспечивают выявление

нарушений бронхиальной проходимости с диагностической эффективностью 85 %, не уступающей диагностической эффективности базового спирометрического индекса  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (86 %).

5. У молодых мужчин, больных бронхиальной астмой со спирографически не подтвержденной обструкцией, акустические признаки нарушений бронхиальной проходимости (превышение пороговых величин) выявляются в 41 - 49 % случаев.
6. У 20,8 % (95% CI – 10,6 - 33,2 %) водолазов после одиночного погружения в кислородном аппарате закрытого типа выявляются признаки обратимых изменений вентиляционной функции легких, предположительно связанные с нарушениями бронхиальной проходимости вследствие токсического влияния гипербарической гипероксии.
7. Преобладающим типом реакции при бронходилатационной пробе с  $\beta_2$ -агонистом у молодых мужчин, больных бронхиальной астмой, является укорочение продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха, причем распространенность и величина этого типа ответа значимо зависят от распространенности и тяжести исходных обструктивных нарушений, в то время как у здоровых некурящих этот тип ответа встречается редко (14 %).

### **Практические рекомендации**

1. Оценка продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха и ее нормированных дериватов в соответствии с разработанными критериями целесообразна для выявления нарушений бронхиальной проходимости, в том числе не обнаруживаемых спирографически, у молодых мужчин.
2. Оценка динамики продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха в соответствии с разработанными критериями целесообразна для контроля состояния вентиляционной функции легких у водолазов и в других приложениях специальной физиологии.

## Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

### Монография

1. Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.** Акустико-биомеханические взаимосвязи в формировании шумов форсированного выдоха человека. Владивосток: Дальнаука, 2006. 148 с.

### Статьи в журналах, рекомендованных ВАК

2. Korenbaum V.I., Tagiltsev A.A., Kulakov Ju. V., Kilin A.S., Avdeeva N.V., **Pochekutova I.A.** Acoustic model of noise producing in human bronchial tree under forced expiration // J. Sound and Vibration. 1998. Vol. 213, № 2. P. 377-382.

3. **Почекутова И.А.**, Коренбаум В.И., Кулаков Ю.В., Авдеева Е.В., Тагильцев А.А. О значении спектрально-временных параметров шума форсированного выдоха в оценке состояния бронхиальной проходимости // Физиология человека. 2001. Т. 27, № 4. С. 441-445.

4. Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.**, Тагильцев А.А. Регрессионное моделирование акустико-биомеханических характеристик свистов форсированного выдоха человека // Изв. АН сер. Механика жидкости и газа. 2003. № 6. С. 64-71.

5. Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.** Анализ трахеальных шумов форсированного выдоха человека по данным клинического эксперимента // Акустический журн. 2004. Т. 50, № 5 С. 676-681.

6. Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.**, Кулаков Ю.В., Тагильцев А.А., Костив А.Е. Акустическая диагностика системы дыхания человека на основе объективного анализа дыхательных звуков // Вестник ДВО РАН. 2004. № 5. С. 68-79.

7. **Почекутова И.А.**, Коренбаум В.И., Агапов Я.В. Акустические и спирометрические показатели функции внешнего дыхания у водолазов, использующих замкнутые кислородные системы // Воен.-мед. журн. 2006. Т. СССXXVII. С. 58-61.

8. **Почекутова И.А.**, Коренбаум В.И. Продолжительность трахеального шума форсированного выдоха: от модели к нормированию // Физиология человека. 2007. Т. 33, № 1. С. 70–79.

9. Korenbaum V.I., **Pochekutova I.A.** Regression simulation of the dependence of forced expiratory tracheal noises duration on human respiratory system biomechanical parameters // J. Biomechanics. 2008. Vol. 41. P. 63-68.

10. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А., Костив А.Е., Горовой С.В., **Почекутова И.А.**, Бондарь Г.Н. Акустическая аппаратура для исследования дыхательных звуков человека // Приборы и техника эксперимента. 2008. Т. 51, № 2. С. 147-154.

11. Коренбаум В.И., Рассказова М.А., **Почекутова И.А.**, Фершалов Ю.Я. Механизмы шумообразования свистящих звуков, наблюдаемых при

форсированном выдохе здорового человека // Акустический журн. 2009. Т. 55. № 4-5. С. 516-525.

12. **Почекутова И.А.**, Коренбаум В.И. Акустическая оценка влияния одиночного погружения в водолазном снаряжении закрытого типа на вентиляционную функцию легких // Физиология человека. 2011. Т. 37, № 3. С. 76-82.

13. Малаева В.В., Хаирзаманова Т.А., **Почекутова И.А.**, Кулаков Ю.В., Крыжановский С.П., Гусева, Л.Г. Огай Л.А., Кучеренко В.Ю., Хоменко Е.Г., Носачев С.В., Коренбаум В.И. Spiрографический и акустический скрининг бронхиальной обструкции у работающих лиц среднего возраста // Тихоокеанский мед. журн. 2011. № 2. С. 53-55.

14. **Почекутова И.А.**, Горбик Н.М., Кулаков Ю.В., Костив А.Е., Кирьянова Е.В., Коренбаум В.И. Пересмотр диагностического значения продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха в выявлении бронхиальной обструкции // Практическая медицина. 2011. №3. С. 110-114.

#### Патенты РФ на изобретения

15. Патент № 2212186 РФ. Способ диагностики нарушений бронхиальной проходимости / Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.**, Кулаков Ю.В. 2003. БИ № 26, 20.09.2003.

16. Патент № 2291666 РФ. Способ диагностики нарушений бронхиальной проходимости / Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.** 2007. БИПМ № 2, 20.01.2007.

17. Патент № 2304919 РФ. Способ диагностики нарушений бронхиальной проходимости / Коренбаум В.И., Костив А.Е., **Почекутова И.А.** 2007. БИПМ № 24, 27.08.2007.

18. Патент № 2405429 РФ. Способ контроля состояния вентиляционной функции легких человека при неблагоприятных воздействиях / Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.**, Тагильцев А.А., Костив А.Е., Кирьянова Е.В., Градобоев В.Н. 2010. БИПМ № 34, 10.12.2010.

Работы, опубликованные в научных журналах, сборниках трудов и материалах конференций

19. **Почекутова И.А.**, Коренбаум В.И., Агапов Я.В. Акустический контроль состояния функции внешнего дыхания водолазов, использующих замкнутые кислородные системы // Медико-экологические проблемы лиц экстремальных профессий: Материалы IV Международного научно-практического конгресса. 18-22 октября 2004 г., Москва. М: Ассоциация авиационно-космической, морской, экстремальной и экологической медицины, 2004. С. 230-231.

20. Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.**, Костив А.Е. Шумы форсированного выдоха и функция внешнего дыхания // Медицинская физика – 2005: Сб. материалов II Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии. 21-

- 24 июня 2005 г., Москва. М: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2005. С. 213-214.
21. Малаева В.В., Шумарова Е.Ю., **Почекутова И.А.** Продолжительность трахеального шума форсированного выдоха у здоровых подростков и её взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания // Тихоокеанский мед. журн. 2006. № 2. С. 33-34.
22. Беловол Е.В., **Почекутова И.А.**, Коренбаум В.И. Краткосрочная воспроизводимость параметров трахеальных шумов форсированного выдоха // Сб. трудов 18 сессии Российского акустического общества. 11-14 сентября 2006 г., Таганрог. М: ГЕОС, 2006. Т. 3. С.148-151.
23. Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.**, Костив А.Е., Тагильцев А.А. Акустическая диагностика бронхиальной обструкции на основе анализа трахеальных шумов форсированного выдоха // Альманах клинической мед. 2008. Т. 17, часть 1. С. 187-190.
24. **Pochekutova I.A.**, Korenbaum V.I. Diagnostics of bronchial obstruction by means of acoustic forced expiratory time // Eur. Respir. Journ. 2008. V. 32, Suppl. 52. E3225.
25. **Pochekutova I.A.**, Korenbaum V.I. Forced expiratory tracheal noises duration in bronchial obstruction diagnostics among young men // 34-th International Conference on Lung Sounds. September 10-11, 2009, Haifa. Haifa: Technion, Bruce Rappaport Faculty of Medicine, 2009. Abstract C2.
26. **Почекутова И.А.** Взаимосвязи дыхательных шумов и биомеханики форсированного выдоха // Механизмы функционирования висцеральных систем: Тез. докл. 7 Всероссийской конференции с международным участием. 29 сентября – 2 октября 2009 г., С.-Петербург. С.-Петербург: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2009. С. 357.
27. **Почекутова И.А.**, Коренбаум В.И., Костив А.Е., Малаева В.В., Кирьянова Е.В., Шин С.Н. Оценка диагностической эффективности продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха в выявлении бронхиальной обструкции // Сб. трудов 22 сессии Российского акустического общества совмещенного с сессией Научного совета РАН по акустике. 15-17 июня 2010 г., Москва. М: ГЕОС, 2010. Т. 3. С. 149-151.
28. Коренбаум В.И., **Почекутова И.А.** Акустическая оценка вентиляционной функции легких // Тез. докл. 21 съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. 19-25 сентября 2010 г., Калуга. Москва-Калуга: Российская академия наук, 2010. С. 294.
29. Korenbaum V.I., Safronova M.A., **Pochekutova I.A.**, Dyachenko A.I. Statistical study of mechanics of human forced expiratory wheezes // IFMBE Proceedings. Springer, 2010. V. 31. P. 690-693.

Подписано к печати 11.08.2011. Заказ № 101  
Формат 60 x 84/16. Уч.-изд. л. 1. Тираж 100 экз.  
Отпечатано в ТОИ ДВО РАН  
690041, г. Владивосток, ул. Балтийская, 43