

Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19

Е.В.Крюков¹, О.И.Савушкина^{1,2}✉, А.В.Черняк², И.Ц.Кулагина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Москва, Госпитальная пл., 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Целью исследования явилась оценка неравномерности легочной вентиляции (НЛВ) методом вымывания азота при множественном дыхании (ВАМД) у больных, перенесших COVID-19, и выявление взаимосвязи индекса легочного клиренса (*lung clearance index* – LCI) с другими функциональными показателями системы дыхания. **Материалы и методы.** В поперечное исследование включены пациенты ($n = 35$: 34 (97 %) – мужчины; медиана возраста – 44 года). В рамках обследования выполнялись спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом ВАМД, импульсная осциллометрия, оценка одышки с помощью модифицированной шкалы одышки (*Medical Research Council Scale* – mMRC). Измерение методом ВАМД выполнялось с использованием модуля *Easy-One Pro*, MBW (*ndd Medizintechnik AG*, Швейцария). **Результаты.** Участники исследования были распределены в 2 группы: у пациентов 1-й группы (21 (60 %)) НЛВ не выявлено; у лиц, включенных во 2-ю группу (14 (40 %)), установлена НЛВ. Медиана срока проведения исследований – 72 (47–109) дня от начала COVID-19. Медиана максимального объема поражения легочной ткани в острый период заболевания по данным компьютерной томографии (КТ) (КТ_{max}) – 50 %, на момент проведения исследований – 12 %. В общей группе, а также в 1-й и 2-й группах медианы всех анализируемых показателей сохранялись в пределах нормальных значений, за исключением резонансной частоты (f_{res}) во 2-й группе. Выявлены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами по абсолютной частотной зависимости резистанса (R5–R20), площади реактанса (A_x), f_{res} . Также выявлены статистически значимые различия по патологическому изменению жизненной емкости легких и объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (R5–R20) – во 2-й группе отмечен более высокий показатель частоты отклонений. Установлены статистически значимые корреляционные зависимости LCI с соотношением остаточного объема легких к общей емкости легких (R5–R20), A_x , f_{res} , относительной частотной зависимостью резистанса, КТ_{max}, ОФВ₁ и DL_{CO}. **Заключение.** У 40 % больных, перенесших COVID-19, на 72-й день от начала заболевания выявлена НЛВ, у 23 % – нарушение DL_{CO}, у 11,4 % – обструкция дыхательных путей, у 8,6 % – рестриктивный тип вентиляционных нарушений. Установлены корреляционные зависимости LCI и DL_{CO}, показателей спирометрии, бодиплетизмографии, импульсной осциллометрии, КТ_{max}.

Ключевые слова: метод вымывания азота при множественном дыхании, неравномерность легочной вентиляции, COVID-19.

Финансирование: Исследование проводилось без участия спонсоров.

Благодарности. Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «Аспект Медикс», официального дистрибьютора *ndd Medizintechnik AG* (Швейцария) в России. ООО «Аспект Медикс» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Аспект Медикс».

Для цитирования: Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 30–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36

Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test

Engeniy V. Kryukov¹, Ol'ga I. Savushkina^{1,2}✉, Aleksandr V. Chernyakh², Irina C. Kulagina¹

¹ Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The aim was to evaluate the ventilation inhomogeneity (VIH) by the multiple-breath nitrogen washout test (MBNW) after COVID-19 and to identify the relationship of the lung clearance index (LCI) with other functional parameters of the respiratory system. **Methods.** The cross-sectional study included 35 patients (97% men); the median age was 44 years. Spirometry, body plethysmography, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DL_{CO}), MBNW test, and impulse oscillometry were performed. Dyspnea was evaluated by mMRC scale. MBNW test was performed using the Easy-One Pro, MBW Module (*ndd Medizintechnik AG*, Switzerland). **Results.** The patients were divided into 2 groups. Group 1 included 21 (60%) patients who were not diagnosed with VIH. Group 2 included 14 (40%) patients with VIH. The median testing period was 72 (47 – 109) days from the onset of COVID-19. The median of the maximum volume of lung damage determined by high-resolution computed tomography (CT_{max}) was 50% in the acute period of the disease and 12% during the study. The medians of all analyzed parameters remained normal in the study cohort as well as in groups 1 and 2, except the resonance frequency (f_{res}) in group 2. Statistically significant differences were found between groups 1 and 2 in the absolute frequency dependence of resistance (R5 – R20), reactance area (A_x), f_{res} . Significant differences were also found in pathological changes of vital capacity, forced expiratory volume in the first second (FEV₁), (R5 – R20). The abnormalities were more common in group 2. A significant correlation was shown between LCI with the ratio of residual lung volume to total lung capacity, (R5 – R20), A_x , f_{res} , relative frequency dependence of resistance, CT_{max}, FEV₁ and transfer-factor (DL_{CO}). **Conclusion.** Seventy-two days after the onset of COVID-19, the ventilation inhomogeneity was detected in 40% of the patients, decreased DL_{CO} – in 23%, airway obstruction – in 11.4%, and restrictive ventilatory defect – in 8.6%. Correlations were found between LCI and DL_{CO}, spirometry parameters, body plethysmography, impulse oscillometry, and CT_{max}.

Key words: multiple-breath nitrogen washout, ventilation inhomogeneity, COVID-19.

Funding. The study was conducted without the participation of sponsors.

Acknowledgements. The publication was carried out with the financial support of Aspect Medics LLC, ndd Medizintechnik AG official distributor in Russia. Aspect Medics LLC is not responsible for the content of the article. The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of Aspect Medics LLC.

For citation: Kryukov E.V., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.C. Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 30–36 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36

Метод вымывания азота при множественном дыхании (ВАМД) впервые описан в 1951 г. [1] и в настоящее время является дополнением к стандартным легочным функциональным тестам, т. к. позволяет оценивать объем воздуха, остающегося в легких после спокойного выдоха (функциональная остаточная емкость легких – ФОЕ), и неравномерность легочной вентиляции (НЛВ) посредством расчета индекса легочного клиренса (*Lung clearance index*, LCI). Метод ВАМД является наиболее чувствительным в отношении выявления ранних функциональных нарушений системы дыхания, обусловленных структурной аномалией мелких дыхательных путей (ДП) [2]. Метод ВАМД хорошо зарекомендовал себя у больных бронхиальной астмой, идиопатическим легочным фиброзом [3], муковисцидозом [4], при которых показатели спирометрии сохраняются в пределах нормальных значений.

Кроме того, при использовании метода ВАМД не требуется высокой кооперации пациента с персоналом и выполняется при спокойном дыхании и фиксированном дыхательном объеме, что дает возможность применять его у лиц всех возрастных групп. Эти преимущества послужили толчком к возобновлению интереса к методу ВАМД.

Патофизиологическое обоснование метода ВАМД основано на том, что архитектура ДП у здорового человека обеспечивает адекватную вентиляцию, а именно – оптимальное распределение и смешивание вдыхаемого газа с остающимся в легких газом. Суть метода заключается в том, что пациент в течение нескольких минут дышит чистым кислородом, который вытесняет азот, содержащийся в альвеолах. Зная объем выдыхаемого воздуха, начальную концентрацию и конечную концентрацию азота в легких, можно рассчитать ФОЕ и индекс LCI – во сколько раз объем, пропускаемый через легкие во время исследования для очистки их от азота (снижение концентрации азота в конце выдоха до 1 / 40 от начальной концентрации), превосходит ФОЕ [5].

Функциональные исследования системы дыхания имеют большое значение для диагностики, лечения и реабилитации больных с различной бронхолегочной патологией, в т. ч. перенесших COVID-19. По данным литературы и собственных исследований показано, что наиболее частым функциональным отклонением респираторной системы в ранний период выздоровления у таких больных является нарушение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), значительно реже встречается рестриктивный тип вентиляционных нарушений и еще реже – обструкция ДП [6–8]. Однако данных о нарушении равномерности легоч-

ной вентиляции после COVID-19 в доступной литературе не обнаружено.

Целью исследования явилась оценка НЛВ методом ВАМД у больных, перенесших COVID-19, и выявление взаимосвязи LCI с другими функциональными показателями системы дыхания.

Материалы и методы

В обзорное поперечное исследование включены пациенты ($n = 35$; 34 (97 %) – мужчины; медиана возраста – 44 года), получавшие лечение в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации по поводу перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

У 12 (34 %) пациентов отмечены сопутствующие заболевания – гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) ($n = 4$); ГБ ($n = 3$); ГБ в сочетании с ишемической болезнью сердца ($n = 1$); СД2 ($n = 1$); бронхиальная астма ($n = 1$); хронический бронхит ($n = 1$); варикозное расширение вен ($n = 1$).

По данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, выполненной в острой фазе заболевания, у обследованных выявлены интерстициальные изменения легочной ткани, характерные для SARS-CoV-2. На момент выполнения функциональных исследований системы дыхания, в т. ч. НЛВ, по данным КТ у пациентов выявлены остаточные изменения в легких различной степени выраженности.

В рамках функционального исследования системы дыхания, которое проводилось за 1 визит, выполнялись форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких по DL_{CO} , импульсная осцилометрия (ИОС) при помощи оборудования *MasterScreen (Viasys Healthcare / Erich Jager, Германия)* и исследование НЛВ при помощи аппарата *Easy-One Pro, MBW Module (ndd Medizintechnik AG, Швейцария)*.

Все исследования выполнялись с учетом отечественных и международных стандартов [9–13], в т. ч. рекомендаций Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [14].

DL_{CO} оценивалась по угарному газу (CO) методом однократного вдоха с задержкой дыхания посредством анализатора быстрого реагирования (RGA).

Проанализированы следующие показатели:

- спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного

выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, объемная скорость на кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75 % выдыхаемой ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$);

- бодиплетизмография: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в спокойном состоянии, общая емкость (ОЕЛ), остаточный объем (ООЛ) легких и их соотношение (ООЛ / ОЕЛ), внутригрудной объем газа (ВГО), емкость вдоха ($E_{вд.}$), общее бронхиальное сопротивление ($R_{авобщ.}$);
- диффузионная способность легких: трансфер-фактор СО (DL_{CO}) и его отношение к альвеолярному объему (V_A) – DL_{CO} / V_A .
- ИОС: резистивное сопротивление (резистанс) при частоте осцилляций 5 (R5) и 20 (R20) Гц; реактивное сопротивление (реактанс) при частоте осцилляций 5 Гц (X5), а именно – его отклонение от должного значения $\Delta X5 = X5_{доп.} - X5_{факт.}$; частотная зависимость R: относительная ($R5-R20$) / R5 и абсолютная ($R5-R20$); резонансная частота (f_{res}); площадь реактанса (A_X).
- НЛВ (LCI).

Анализируемые данные представлены в виде $\%_{доп.}$, которые рассчитаны по формулам Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993) [15] с учетом пола, возраста и роста пациента. Нижние границы нормы вычислялись по формуле:

$$\text{Должное среднее} - 1,64 \times SD,$$

где SD – стандартное отклонение от среднего значения.

Перед проведением легочных функциональных тестов у пациентов производилась оценка одышки по модифицированной шкале одышки (*Medical Research Council Scale* – mMRC) [16].

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). Для оценки нормальности распределения переменных приме-

нялся W-тест Шапиро–Уилка. Количественные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медиан (Me) и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$), номинальные переменные – как число пациентов (n). Сравнение показателей 2 групп проводилось с применением непараметрического критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия согласия Пирсона (χ). Корреляционный анализ выполнен с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обследованные пациенты общей группы были распределены на 2 группы: 1-ю составил 21 (60 %) больной без НЛВ ($LCI \leq 8,39$ [4]); 2-ю – 14 (40 %) пациентов с НЛВ ($LCI > 8,39$ [4]).

Медиана срока проведения функциональных исследований системы дыхания от начала COVID-19 составила 72 (47–109) дня.

Характеристика пациентов всей группы в целом, а также 1-й и 2-й групп представлена в табл. 1.

По результатам анализа данных, представленных в табл. 1, у обследованных выявлена избыточная масса тела (медиана индекса массы тела – 30 кг / м²). Выраженность одышки по шкале mMRC соответствовала легкой степени. На момент проведения исследования соотношение некурящие / бросившие курить / курящие составило 51 / 43 / 6 % соответственно.

Медиана максимального объема поражения легочной ткани ($КТ_{max}$) в анализируемой группе в острый период заболевания составила 50 %, на момент проведения исследований ($КТ_{ФВД}$) – 12 %.

Статистически значимых различий по анализируемым показателям не получено, однако стоит

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Patient characteristics

Показатель	Общая группа	1-я группа	2-я группа	p
	n = 35	n = 21	n = 14	
Пол, %				NS
• мужчины	97	100	97	
• женщины	3	0	3	
Возраст, годы	44 (40–51)	43 (40–48)	49,5 (41–53)	NS
Рост, см	175 (172–181)	178 (173–181)	174 (171–179)	NS
ИМТ, кг / м ²	30 (28–31)	29 (27–31)	30 (29–31)	NS
Статус курения, %:				
• некурящие	51	43	64	
• экс-курильщики	43	48	36	
• курят в настоящее время	6	9	0	–
$КТ_{max}$, %	50 (25–67)	37 (25–67)	56 (32–80)	NS
$КТ_{ФВД}$, %	12 (10–12)	12 (6–12)	12 (10–20)	NS
Одышка по шкале mMRC	1 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	NS

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; $КТ_{max}$ – максимальная площадь поражения паренхимы легких; $КТ_{ФВД}$ – площадь поражения паренхимы легких на момент исследования функции внешнего дыхания; mMRC (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; NS – статистических различий не выявлено (данные представлены как медиана (нижний-верхний квартили)).
Note: Data are presented as median (lower-upper quartiles).

Таблица 2
Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, импульсной осциллометрии и вымывания азота

Table 2
Indicators of spirometry, body plethysmography, diffusion test, impulse oscillometry and nitrogen washout

Показатель	Общая группа	1-я группа	2-я группа	p
	n = 35	n = 21	n = 14	
ЖЕЛ, % _{допж.}	108 (99–119)	105 (100–123)	110 (96–119)	NS
ЖЕЛ < 80 % _{допж.} , n (%)	3 (8,6)	0 (0)	3 (21,4)	0,027
ФЖЕЛ, % _{допж.}	113 (104–124)	109 (105–126)	113 (99–121)	NS
ОФВ ₁ , % _{допж.}	108 (98–121)	109 (102–129)	104 (90–114)	NS
ОФВ ₁ < 80 % _{допж.} , n (%)	3 (8,6)	0 (0)	3 (21,4)	0,027
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	80 (77–84)	80 (79–84)	79 (73–85)	NS
ОФВ ₁ / ЖЕЛ < 0,7, n (%)	4 (11,4)	2 (9,5)	2 (14,3)	NS
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	82 (78–85)	82 (79–84)	82 (73–86)	NS
СОС _{25–75} , % _{допж.}	100 (78–116)	102 (87–116)	94 (68–110)	NS
ОЕЛ, % _{допж.}	105 (97–112)	101 (98–114)	105 (93–109)	NS
ОЕЛ < 80 % _{допж.} , кПа / л, %	3 (8,6)	0 (0)	3 (21,4)	0,027
ВГО, % _{допж.}	99 (87–111)	103 (92–111)	90 (83–103)	NS
Е _{вд.} , % _{допж.}	111 (98–127)	101 (96–106)	121 (100–132)	NS
ООЛ, % _{допж.}	101 (89–109)	89 (81–97)	98 (88–112)	NS
ООЛ / ОЕЛ, % _{допж.}	92 (81–98)	108 (98–119)	94 (89–104)	NS
R _{авобщ.} , кПа·с / л	0,26 (0,22–0,30)	0,26 (0,22–0,30)	0,26 (0,25–0,28)	NS
DL _{CO} , % _{допж.}	92 (82–100)	94 (87–102)	85 (67–93)	NS
DL _{CO} < 80 % _{допж.} , n (%)	8 (22,9)	3 (14,3)	5 (35,7)	NS
DL _{CO} / V _A , % _{допж.}	97 (88–108)	104 (95–108)	92 (79–99)	NS
Z ₅ , % _{допж.}	123 (96–131)	114 (96–129)	126 (107–137)	NS
R5, % _{допж.}	119 (93–127)	110 (93–125)	121 (104–134)	NS
R20, % _{допж.}	112 (96–133)	112 (96–133)	114 (100–128)	NS
(R5–R20) / R5, %	13 (7–19)	11 (7–15)	15 (8–26)	NS
(R5–R20), кПа·с / л	0,04 (0,02–0,06)	0,03 (0,02–0,05)	0,06 (0,03–0,08)	0,03
R5–R20 > 0,07, кПа·с / л, n (%)	5 (14,3)	1 (4,8)	4 (28,6)	0,049
ΔX ₅ , кПа·с / л	0,08 (0,06–0,10)	0,08 (0,06–0,09)	0,09 (0,07–0,10)	NS
f _{res} , Гц	11 (8–14)	9 (8–12)	13 (9–14)	0,01
A _X , кПа / л	0,17 (0,11–0,30)	0,12 (0,10–0,26)	0,28 (0,17–0,42)	0,01
A _X ≥ 0,33 кПа / л, n (%)	7 (20,0)	2 (9,5)	5 (35,7)	NS
LCI	8,09 (7,03–8,76)	7,32 (6,55–7,79)	9,43 (8,56–11,19)	< 0,001

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; NS – статистических различий не выявлено; ОФВ₁ – 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; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем газа; Е_{вд.} – емкость вдоха; ООЛ – остаточный объем легких; R_{авобщ.} – общее сопротивление дыхательных путей; DL_{CO} – диффузионная способность легких по оксиду углерода; V_A – альвеолярный объем; R5–R20 – абсолютная частотная зависимость резистанса; f_{res} – резонансная частота; A_X – площадь реактанса; LCI (lung clearance index) – индекс легочного клиренса; данные представлены как медиана (нижний-верхний квартили).

Note: Data are presented as median (lower-upper quartiles). NS – no statistical differences were found.

отметить, что пациенты 2-й группы были старше по возрасту, у них отмечен больший объем поражения паренхимы легких в острый период заболевания.

Результаты анализа данных функциональных исследований системы дыхания у лиц общей группы, а также 1-й и 2-й групп представлены в табл. 2.

В общей группе, а также в 1-й и 2-й группах медианы всех анализируемых функциональных показателей респираторной системы сохранялись в пределах нормальных значений, за исключением увеличения f_{res} во 2-й группе. Однако у 8 (23 %) пациентов общей группы выявлено снижение показателя DL_{CO}, у 4 (11,4 %) – снижение ОФВ₁ / ЖЕЛ (ОФВ₁ / ЖЕЛ < 0,7), у 3 (8,6 %) – снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОЕЛ. Кроме того, увеличение показателей A_X выявлено у 7 (20 %), R5–R20 – у 5 (14,3 %) пациентов.

Статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами выявлены по показателям R5–R20, A_X и f_{res}: во 2-й группе величины перечисленных параметров были выше, ближе к их патологическому отклонению. Кроме того, выявлены статистически значимые различия по патологическому изменению параметров ЖЕЛ (< 80 %_{допж.}), ОФВ₁ (< 80 %_{допж.}) и R5–R20 > 0,07 кПа·с / л – во 2-й группе частота отклонений была выше. При анализе корреляционных связей изучаемых параметров установлены статистически значимые умеренные прямые корреляционные зависимости LCI с показателями ООЛ / ОЕЛ (r = 0,37; p = 0,027), R5–R20 (r = 0,41; p = 0,014), A_X (r = 0,45; p = 0,006) (см. рисунок, А), f_{res} (r = 0,48; p = 0,003), (R5–R20) / R5, % (r = 0,37; p = 0,024), КТ_{max} (r = 0,35; p = 0,037), а также умеренные обратные корреляционные зависимости LCI с показателями

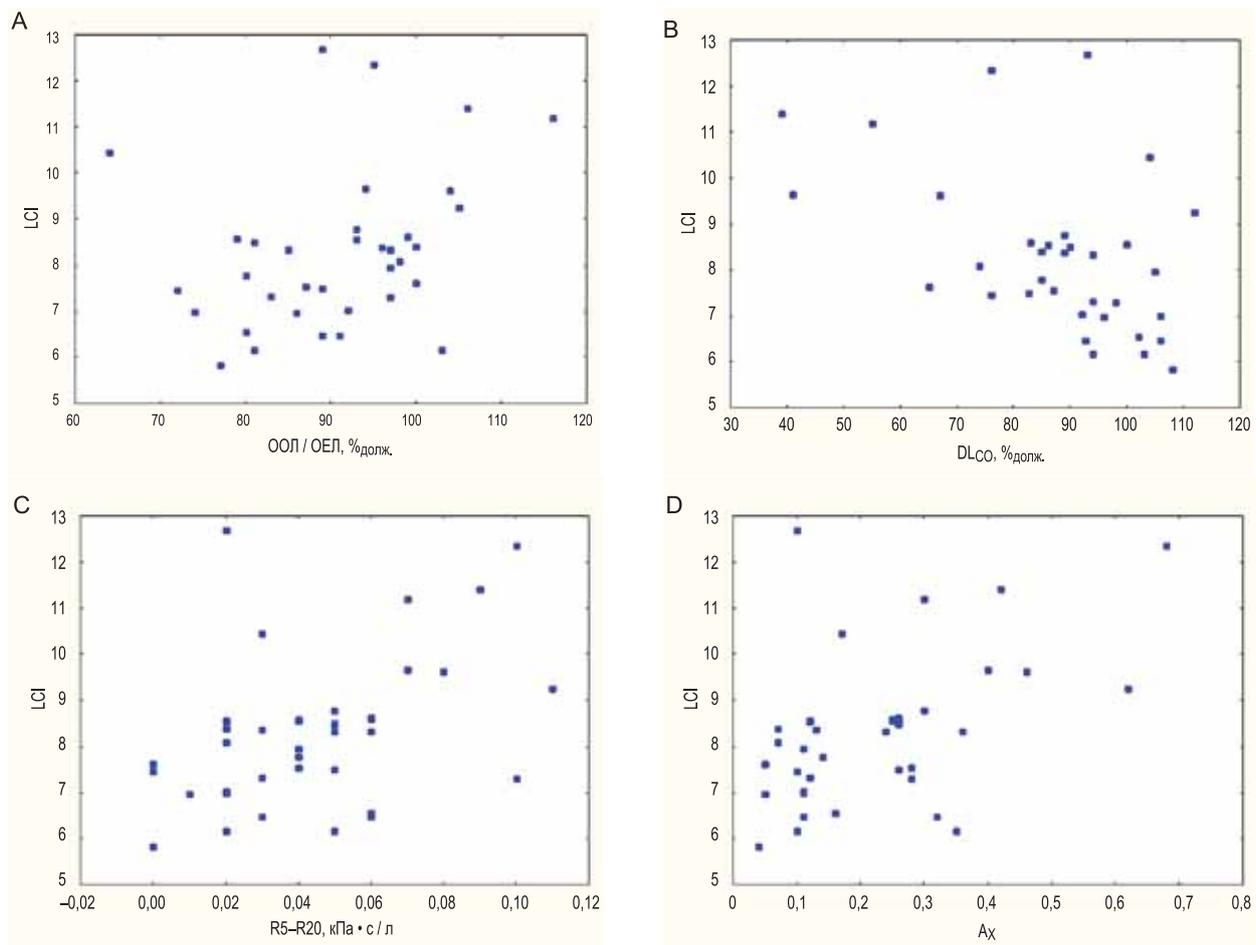


Рисунок. Корреляционные связи между индексом легочного клиренса и функциональными показателями внешнего дыхания: А – отношением остаточного объема легких к общей емкости легких (%_{долж.}); В – трансфер-фактором угарного газа (DL_{CO}); С – абсолютной частотной зависимостью резистанса ($R5-R20$); D – площадью реактанса (A_x)

Примечание: LCI (lung clearance index) – индекс легочного клиренса; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; $R5-R20$ – абсолютная частотная зависимость резистанса; A_x – площадь реактанса.

Figure. Correlations between the lung clearance index and functional parameters of ventilation: A, The ratio of the residual lung volume to the total lung capacity (%_{pred.}); B, Lung diffusion capacity (DL_{CO}); C, The absolute frequency dependence of resistance ($R5 - R20$); D, The reactance area

телями $ОФВ_1$ ($r = -0,33$; $p = 0,049$) и DL_{CO} ($r = -0,47$; $p = 0,004$) (см. рисунок, В).

Обсуждение

В настоящем исследовании выявлено наличие НЛВ в период выздоровления после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, осложненной двусторонним вирусным поражением легких. Следует отметить, что это первая работа, посвященная изучению равномерности распределения легочной вентиляции после перенесенного COVID-19. Интегральным показателем НЛВ является LCI, который был увеличен у 40 % пациентов. По данным литературы известно, что НЛВ является маркером структурных изменений дистальных отделов ДП и увеличивается с возрастом [2]. Кроме того, показано, что оценка величины LCI позволяет диагностировать функциональные нарушения респираторной системы на ранних этапах заболевания органов дыхания, является более чувствительным функциональным показателем, в то время когда параметры спирометрии и бодиплетизмографии сохраняются

в пределах нормальных значений [4]. Продемонстрировано, что LCI статистически значимо коррелировал с DL_{CO} и степенью «воздушных ловушек». Кроме того, обнаружено нарушение DL_{CO} у 23 % больных, нарушение легочной вентиляции – у 20 % (рестриктивный тип вентиляционных нарушений – у 8,6 %, обструктивный – у 11,4 %) пациентов. По данным исследований, посвященных данной теме, продемонстрировано, что нарушение DL_{CO} является наиболее частым функциональным отклонением после COVID-19 в ранний период выздоровления [6–8]. Это обусловлено такими структурными изменениями легочной ткани, как диффузное альвеолярное повреждение и микротромбоз легочных капилляров [7]. Остаточные проявления этих изменений еще сохранялись на момент проведения функционального исследования респираторной системы. Вентиляционные нарушения после COVID-19 по данным спирометрии и бодиплетизмографии выявляются реже [6–8].

Также выполнялось исследование общего сопротивления дыхательной системы и ее составляющих с помощью ИОС. По результатам анализа парамет-

ров ИОС показано, что частота отклонения от нормы абсолютной частотной зависимости резистанса R5–R20 составила $> 0,7$ кПа • с / л [17], что является признаком дисфункции мелких ДП [17], и A_x , который характеризует ригидность периферических отделов легких [18] и в норме не превышает $0,33$ кПа / л [19], выше таковых показателей при спирометрии и бодиплетизмографии. Отклонения A_x и R5–R20 выявлены в 20 и 14,3 % случаев соответственно. Кроме того, установлена прямая умеренная корреляционная зависимость параметров R5–R20 и A_x с LCI. Следовательно, можно с определенной степенью уверенности судить о том, что в патологический процесс после перенесенного COVID-19 вовлекается не только паренхима легких, но и дистальные отделы ДП.

Вместе с тем изучение НЛВ после COVID-19 необходимо продолжить на более репрезентативной группе пациентов и в отдаленные периоды после перенесенного заболевания.

Заключение

Таким образом, метод ВАМД целесообразно включить в план обследования пациентов, перенесших COVID-19, с целью выявления и динамического наблюдения остаточных проявлений перенесенного заболевания, прежде всего – структурных изменений дистальных отделов ДП. Кроме того, целесообразно проводить исследование НЛВ у лиц, у которых после перенесенной новой коронавирусной инфекции, протекающей с поражением легких, на фоне жалоб на одышку при незначительных физических нагрузках показатели традиционных функциональных исследований системы дыхания сохраняются в пределах нормальных значений.

Литература

1. Becklake M.R. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax*. 1952; 7 (1): 111–116. DOI: 10.1136/thx.7.1.111.
2. Verbanck S., Thompson B.R., Schuermans D. et al. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung. *Thorax*. 2012; 67 (9): 789–795. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201484.
3. Мустафина М.Х., Черняк А.В. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания. *Практическая пульмонология*. 2014; (1): 39–44.
4. Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Красовский С.А. и др. 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.
5. Robinson P.D., Latzin P., 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.
6. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский*

- алфавит*. 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12.
7. Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
 8. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
 9. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–23. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
 10. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
 11. 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.
 12. Smith H., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105.
 13. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
 14. Российское респираторное общество. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. от 19.05.20. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf
 15. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 16: 5–40.
 16. Brooks S.M. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*. 1982; 8: 12–16.
 17. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике дисфункции мелких дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Медицинский альянс*. 2020; 8 (2): 72–78.
 18. Lipworth B.J., Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir. Med.* 2018; 139: 106–109. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.004.
 19. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.

Поступила 03.12.20

References

1. Becklake M.R. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax*. 1952; 7 (1): 111–116. DOI: 10.1136/thx.7.1.111.
2. Verbanck S., Thompson B.R., Schuermans D. et al. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung. *Thorax*. 2012; 67 (9): 789–795. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201484.

3. Mustafina M.H., Chernyak A.V. [Inert gases washout methods: value in the diagnosis of respiratory diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (1): 39–44 (in Russian).
4. Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Krasovskiy S.A. et al. [Nitrogen leaching in multiple breathing and structural changes in the bronchopulmonary system in adult patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 193–203. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203 (in Russian).
5. Robinson P.D., Latzin P., 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.
6. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Meditsinskiy al'favit*. 2020; (25): 7–12 (in Russian).
7. Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
8. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
9. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 11–23 DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
10. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
11. 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.
12. Smith H., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105.
13. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
14. Russian Respiratory Society. [Russian Respiratory Society guidelines for conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic]. Version 1.1. May 19, 2020. Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf (in Russian).
15. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 16: 5–40.
16. Brooks S.M. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*. 1982; 8: 12–16.
17. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. [Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of small airway dysfunction in patients with bronchial asthma]. *Meditsinskiy al'favit*. 2020; 8 (2): 72–78 (in Russian).
18. Lipworth B.J., Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir. Med.* 2018; 139: 106–109. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.004.
19. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.

Received: December 03, 2020

Информация об авторах / Author information

Крюков Евгений Владимирович – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-03-65; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN-код: 3900-3441, Author ID: 879052, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Evgeniy V. Kryukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russian Federation; tel.: (499) 263-03-65; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN: 3900-3441, Author ID: 879052, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Савушкина Ольга Игоревна – к. б. н., заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 231-84-12; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN-код: 2988-8700, Author ID: 964904, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

Ol'ga I. Savushkina, Candidate of Biology, Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Functional and Ultra-

sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 231-84-12; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN: 2988-8700, Author ID: 964904, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

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 России; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Aleksandr 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; (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Кулагина Ирина Цалиховна – к. м. н., заведующая 20-м пульмонологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (926) 347-91-03; e-mail: irina-kulagina@mail.ru

Irina C. Kulagina, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russian Federation; tel.: (926) 347-91-03; e-mail: irina-kulagina@mail.ru