

На правах рукописи

Дубоделова Анна Валентиновна

**ИЗМЕНЕНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ ПРИ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ОГРАНИЧЕННЫМ И
ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ**

14.01.04. – внутренние болезни
14.01.13. – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск – 2013

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Агеева Татьяна Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН

Лишманов Юрий Борисович

Официальные оппоненты:

заведующий кафедрой госпитальной терапии
с курсом физической реабилитации и спортивной медицины
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Черногорюк Георгий Эдинович

заведующий отделением клинической фармакологии
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии» СО РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Бородулина Елена Валентиновна

заведующий отделением лучевой диагностики
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
онкологии» СО РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Фролова Ирина Георгиевна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Защита состоится «19» сентября 2013 года в 9 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « » _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Заболевания органов дыхания в настоящее время являются одной из лидирующих медико-социальных проблем в мире и, согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к двадцатым годам текущего столетия около 20% общей летальности будет приходиться на патологию бронхолегочной системы [R. Loddenkemper et al., 2003; А.Г. Чучалин, 2004]. В Российской Федерации болезни органов дыхания занимают 1-е место в структуре общей заболеваемости, при этом среди нозологий с ограниченным инфильтративным поражением легких основной удельный вес составляют внебольничные пневмонии (ВП), инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), периферический рак легких (ПРЛ), а среди заболеваний с диффузным поражением респираторной системы – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) [В.В. Архипов, 2011; А.Г. Чучалин, 2012].

Сложность процесса выявления и дифференциальной диагностики синдромосходной респираторной патологии, как показывает опыт реальной клинической практики, часто обусловлена наличием однотипности и неспецифичности респираторных симптомов в дебюте заболеваний, а также мультидисциплинарностью проблемы [А.Г. Чучалин, 2007]. Кроме того, учитывая возможности современных медицинских технологий, важным прогностическим аспектом оценки синдромосходной патологии является своевременная дифференциальная диагностика нозологических форм заболеваний легких, определяющая выбор адекватной программы лечения [Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин, И.М. Сон, 2012].

Известно, что объективные причины ошибок в распознавании ВП достигают 73,5% [В.Е. Ноников, 2003; А.Г. Чучалин, 2007], ТЭЛА – 65% [В.Б. Яковлев, 1995; С. Рич, 1996; И.М. Королева, 2004; А.Г. Чучалин, 2007; Morgurgo M. et al., 1998], а продолжительность диагностики ИТЛ и ПРЛ может затянуться до 3-6 месяцев и более [О.Н. Дейкина, 2007; К.К. Лактионов, 2008; Т.В. Стеблецова и соавт., 2008; С. Doddoli et al., 2004; D.V. Shingadia, J.H. Baumer, 2007]. Дифференциально-диагностические затруднения при ХОБЛ и БА подтверждают следующие данные. В Российской Федерации заболеваемость ХОБЛ и БА по данным официальной статистики составляет около 1 млн больных ХОБЛ и 7 млн больных БА, а число больных ХОБЛ, по результатам эпидемиологических исследований, может превышать 11 млн человек, частота же симптомов текущей астмы в 1,5-6 превышает число выявленных случаев «когда-либо диагностированной астмы» [С.Н. Авдеев, 2004; С.И. Овчаренко, 2009; GOLD, 2006; CINA, 2007; J.R. Hurst et al., 2010]. В связи с этим поиск специфических диагностических признаков, актуальных для дифференциально-диагностического процесса, имеет существенное значение.

Результаты выполненных ранее исследований [М.П. Рубин, 2008; Ю.Б. Лишманов и соавт., 2010] дают основание полагать, что дополнительно к

традиционным лучевым и функциональным методам исследования заболеваний респираторной системы, широко представленным в диагностическом процессе, весьма перспективным может явиться использование методов радионуклидной индикации, позволяющих на молекулярном уровне оценить патологические изменения вентиляции, перфузии легких и проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. В обоснование вышевысказанного можно привести известное положение о том, что нарушения функционального состояния бронхолегочной системы предшествуют развитию патологических изменений их структуры. Применительно к респираторной системе существует возможность оценки функционального состояния легких по регионам – изучение регионарного состояния вентиляции, перфузии и проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны – в сочетании с некоторыми параметрами механики дыхания [А.П. Зильбер, 1996; Ф.Ф. Тетнев, 2003, 2010]. Однако комплексного исследования и анализа кластеров регионарных функций легких при заболеваниях, протекающих с ограниченным и диффузным поражением респираторной системы, ранее не проводилось. Вместе с тем раннее выявление совокупности специфических параклинических симптомов респираторной патологии может иметь актуальное значение для своевременной дифференциальной диагностики различных нозологических форм заболеваний органов дыхания.

Цель исследования

Установить и охарактеризовать изменения регионарных функций легких при заболеваниях, протекающих с ограниченным и диффузным поражением респираторной системы, и разработать новые дифференциально-диагностические критерии, позволяющие своевременно выбрать оптимальную лечебную тактику.

Задачи исследования

1. Систематизировать клинические проявления ограниченных инфильтративных поражений легких, в зависимости от нижнедолевой или верхнедолевой локализации поражения.
2. Разработать новые методические приемы сцинтиграфической оценки альвеолярно-капиллярной проницаемости с целью оптимизации дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с ограниченным и диффузным поражением респираторной системы.
3. Определить характер регионарных нарушений вентиляции, перфузии и альвеолярно-капиллярной проницаемости легких у пациентов с нижнедолевой и верхнедолевой локализацией процесса при заболеваниях, протекающих с ограниченным поражением респираторной системы.
4. Установить изменения регионарных функций в интактном легком при ограниченных инфильтративных поражениях.

5. Выявить регионарные нарушения вентиляции, перфузии и альвеолярно-капиллярной проницаемости при заболеваниях, протекающих с диффузным поражением легких.
6. Сопоставить характер регионарных изменений неэластического сопротивления легких, вентиляции и альвеолярно-капиллярной проницаемости при заболеваниях, протекающих с диффузным поражением респираторной системы.
7. Разработать новые дифференциально-диагностические критерии, позволяющие своевременно выбрать оптимальную лечебную тактику при заболеваниях респираторной системы, протекающих с ограниченным и диффузным поражением легких.

Научная новизна

В работе впервые показано, что:

- в отличие от клинических респираторных симптомов, не имеющих патогномичного характера, изменения регионарной проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны при заболеваниях, протекающих с ограниченным и диффузным поражением бронхо-легочной системы, достоверно различаются при разных нозологических формах патологического процесса;
- при невоспалительном характере поражения легких (периферический рак, тромбоэмболия легочной артерии) проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны достоверно снижается, а при ограниченном воспалительном инфильтрате – повышается: при внебольничной пневмонии в большей степени (преобладание экссудативного характера воспаления), а при инфильтративном туберкулезе легких менее выражено (доминирование продуктивного компонента воспаления);
- на ранних стадиях бронхиальной астмы отмечается неравномерность регионарных значений неэластического сопротивления легких и нарушение регионарных значений клиренса ингалированного радиофармпрепарата, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс альвеолярно-капиллярной мембраны;
- на ранних стадиях ХОБЛ повышение регионарных значений неэластического сопротивления в нижней и средней зонах правого легкого сопровождается увеличением вентиляции средних зон обоих легких;
- при ограниченных поражениях респираторной системы в патологический процесс вовлекается интактное легкое, в котором определяются регионарные нарушения вентиляции, перфузии и проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны;
- определение регионарного состояния альвеолярно-капиллярной проницаемости имеет дифференциально-диагностическое значение у больных внебольничной пневмонией, инфильтративным туберкулезом

легких, периферическим раком легких, тромбоэмболией легочной артерии, бронхиальной астмой и ХОБЛ на ранних стадиях заболевания.

Новизна исследований подтверждена получением 7 патентов РФ на изобретения.

Практическая значимость работы

1. По результатам проведенного исследования разработана методика вентиляционной пульмоносцинтиграфии для оценки альвеолярно-капиллярной проницаемости.
2. Полученные результаты клинического и радионуклидного исследования у пациентов с ограниченным инфильтративным поражением органов дыхания позволяют на ранних этапах развития заболеваний проводить их нозологическую диагностику за счет использования в качестве дополнительных диагностических критериев оценку альвеолярно-капиллярной проницаемости по регионам легких. Так, при внебольничной пневмонии отмечается генерализованное повышение альвеолярно-капиллярной проницаемости с первых минут исследования, при инфильтративном туберкулезе легких к 30-й мин исследования, при периферическом раке легкого – замедление альвеолярно-капиллярной проницаемости с 10-й мин исследования, при тромбоэмболии легочной артерии – альвеолярно-капиллярная проницаемость не изменяется или снижается.
3. Полученные данные расширяют возможность диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ на ранних стадиях заболевания, а также дифференциальной диагностики заболеваний в диагностически сложных случаях с помощью исследования регионарных функций легких, среди которых определяющее значение имеет проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, которая при бронхиальной астме – повышается, при ХОБЛ – снижается.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При ограниченных инфильтративных поражениях органов дыхания (внебольничные пневмонии, инфильтративный туберкулез легких, тромбоэмболия легочной артерии, периферический рак легких) в патологический процесс вовлекаются, наряду с пораженной, интактные зоны обоих легких, поскольку в них регистрируются регионарные изменения вентиляции, перфузии и альвеолярно-капиллярной проницаемости. При этом поражение альвеолярно-капиллярной мембраны носит генерализованный характер и заключается в изменении ее проницаемости в пораженной и интактных зонах легких.
2. При бронхиальной астме, независимо от состояния бронхиального сопротивления и регионарного неэластического сопротивления легких, происходит генерализованное повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, которое служит доказательством вовлечения в патологический процесс альвеолярного аппарата легких. При ХОБЛ изменения регионарных значений проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны

снижаются, что является дополнительным критерием для дифференциальной диагностики указанных заболеваний.

3. Сцинтиграфическая оценка регионарных показателей вентиляции, перфузии и альвеолярно-капиллярной проницаемости является важным компонентом комплексной дифференциальной диагностики заболеваний респираторной системы и может быть рекомендована для включения в алгоритм обследования пациентов с синдромосходной патологией легких на ранних этапах.

Внедрение результатов исследования

По материалам диссертации получены 7 патентов РФ на изобретения. На основании полученных патентов Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития выдано разрешение на применение новой медицинской технологии «Дифференциальная диагностика острых инфекционных заболеваний легких и тромбоэмболий мелких ветвей легочной артерии» ФС № 2009/010 от 20 января 2009 г.

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую практику клиники пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, терапевтического отделения МАУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи» г. Томска, отделения радионуклидных методов исследования ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Основные положения и содержание диссертации используются в педагогическом процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней, а также для преподавания лучевой диагностики и лучевой терапии в ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы

Основные материалы исследования доложены на IV Международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения» (Томск, 2007), итоговых научно-практических конференциях ФГОУ ВПО «Томский военно-медицинский институт» МО РФ (2008, 2009), XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 2008), XVIII, XIX Европейских респираторных конгрессах (Берлин, 2008; Вена, 2009), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы в терапевтической практике» с международным участием (Казань, 2010), V Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2010), XVII Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность» (Томск, 2011), Международной конференции «Торакальная радиология» (Санкт-Петербург, 2012), II съезде рентгенологов и радиологов Сибирского Федерального округа (Томск, 2012).

Публикации

Основные материалы исследования опубликованы в 58 печатных работах, из них 17 – полнотекстовые статьи в журналах из «Перечня ...» ВАК РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Получено 7 патентов РФ на изобретения.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 294 страницах машинописного текста, содержит 135 таблиц, 8 рисунков и состоит из введения, глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержит 354 источника: отечественных – 216, иностранных – 138.

Личное участие автора. Автор принимала участие в разработке идеи, планировании исследования, проведении обследования больных, организации и выполнении вентиляционно-перфузионной пульмоноскинтиграфии, исследовании функции аппарата внешнего дыхания, механики дыхания, выполнила анализ результатов обследования и специальных методов исследования, сформировала базу данных, принимала участие в статистическом анализе материалов исследования, публикации материалов диссертации. Диссертация написана автором лично.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование было выполнено на базе кафедры и клиники пропедевтики внутренних болезней (зав. каф. – д-р мед. наук, профессор Ф.Ф. Тетенев), кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии (зав. каф. – д-р мед. наук, профессор В.Д. Завадовская) ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатории радионуклидных методов исследования ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (рук. – д-р мед. наук, профессор, член–корр. РАМН Ю.Б. Лишманов), МАУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи» г. Томска.

Согласно цели и задачам работы было исследовано 352 человека, из них:

- 227 – с ограниченным инфильтративным поражением респираторной системы, в т.ч.: с верифицированным диагнозом ВП – 140 пациентов (120 – с нижнедолевой и 20 – с верхнедолевой локализацией процесса), ПРЛ – 30 (14 – с нижнедолевой и 16 – с верхнедолевой локализацией процесса); ИТЛ – 20, ТЭЛА с инфаркт-пневмонией – 37;
- 50 – с диффузным поражением респираторной системы (БА – 25 и ХОБЛ – 25);
- 75 – здоровых добровольцев (контрольные группы).

Диагноз ВП, включая определение степени тяжести заболевания, устанавливался на основании общепринятых критериев диагностики

заболевания (Клинические рекомендации. Пульмонология, 2011). Диагноз ИТЛ и ПРЛ был установлен согласно общепринятым критериям диагностики заболеваний (Приказ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ», Методические рекомендации «Диагностика ограниченных форм туберкулеза и рака легких» от 06.2011).

Все пациенты с верифицированными в последующем диагнозами: ТЭЛА, ИТЛ или ПРЛ были госпитализированы в порядке экстренной помощи с предварительным диагнозом ВП. Диагноз ИТЛ и ПРЛ были верифицированы в ОГУЗ «Томский противотуберкулезный диспансер» или ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН соответственно.

Пациенты с диффузным поражением респираторной системы были госпитализированы в стационар в порядке экстренной помощи с диагнозом БА или ХОБЛ и обследованы согласно современным стандартам диагностики (GINA, 2006 и GOLD, 2006). Продолжительность заболевания составила 1,5–2 года от момента появления первых признаков.

Формулировка диагнозов заболеваний соответствовала Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10, 1992 г.).

В обследование были включены здоровые добровольцы, не имевшие признаков заболевания бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем.

Характеристика 227 пациентов с ограниченным поражением респираторной системы:

– 140 пациентов ВП, все некурящие, нетяжелой степени тяжести. Компьютерная томография была выполнена 57 пациентам, вентиляционно-перфузионная пульмоноскintiграфия – 50 (30 – с нижне- и 20 – с верхнедолевой локализацией процесса). Пациенты ВП с локализацией процесса в средней доле не были включены в обследование, так как среднедолевая локализация пневмонии встречается редко;

– 20 пациентов ИТЛ, все некурящие. Диагноз был верифицирован в ОГУЗ «Томский противотуберкулезный диспансер» согласно стандартам диагностики туберкулеза легких. У всех исследованных пациентов в мокроте обнаружены микобактерии туберкулеза. Пациентам с верифицированным диагнозом ИТЛ была выполнена вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких и компьютерная томография легких;

– 30 пациентов ПРЛ, все курящие. Диагноз был установлен в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН в течение года, с момента появления первых признаков заболевания (16 пациентов с верхне- и 14 – с нижнедолевой локализацией процесса). Диагноз ПРЛ был верифицирован морфологически. Всем пациентам с верифицированным диагнозом ПРЛ была выполнена вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких и компьютерная томография легких;

– 37 пациентов ТЭЛА с инфаркт-пневмонией, все некурящие. Диагноз установлен согласно стандартам по диагностике и лечению ТЭЛА. Были проведены следующие обследования: ангиопульмонография – 5, рентгеновская

компьютерная томография – 17, перфузионная сцинтиграфия легких – 11 и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких – 17 пациентам.

Критерии включения пациентов при заболеваниях, протекающих с ограниченным поражением респираторной системы:

- установленный диагноз ВП, ИТЛ, ПРЛ, ТЭЛА в соответствии с клиническими рекомендациями диагностики этих заболеваний;
- возраст от 16 до 60 лет;
- первые дни от дебюта заболевания (первые дни госпитализации);
- согласие пациента на исследование (информированное согласие).

Характеристика 50 пациентов с диффузным поражением респираторной системы: 25 человек с бронхиальной астмой и 25 – ХОБЛ.

Все обследованные пациенты некурящие, с типичными для БА приступами удушья, атопии, ночными симптомами более 1 раза в неделю, положительным тестом с метахолином, у 80% пациентов был отягощен наследственный анамнез по БА, все они имели персистирующее течение заболевания средней степени тяжести. Пациентам БА проведена консультация иммунолога с выполнением аллергологических проб, иммунологического исследования крови. Обследованные пациенты ХОБЛ были курящие, I стадии заболевания (ОФВ₁/ЖЕЛ<70%, ОФВ₁>80%).

Всем пациентам с диффузным поражением респираторной системы было выполнено исследование функции внешнего дыхания (спирография, бодиплетизмография и механика дыхания) и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких.

Критерии включения пациентов в исследование при заболеваниях, протекающих с диффузным поражением респираторной системы:

- пациенты БА средней степени тяжести персистирующего течения заболевания и ХОБЛ I стадии;
- возраст от 16 до 60 лет;
- установленный диагноз в течение 1,5-2-х лет от момента появления первых признаков заболеваний;
- согласие пациента на исследование (информированное согласие).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- пациенты с тяжелым течением заболевания (тяжелое, персистирующее течение БА и ХОБЛ II, III, IV стадии);
- наличие осложнений;
- возраст старше 60 лет;
- беременность, лактация;
- отсутствие возможности или несогласие пациентов с требованиями протокола, включая информированное согласие.

Исследование проводилось с 2007 по 2012 год, было выполнено на базе протокола, одобренного локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение № 552 от 23. 12. 2011).

Тип исследования: проспективное, когортное. Когорта формировалась во время исследования и прослеживалась до его окончания.

Исследование регионарной вентиляции и капиллярного кровотока легких проводилось на сцинтилляционной гамма-камере «Омега-500» фирмы «Technicare» (США-Германия) с регистрацией изображения в матрицу 128x128 компьютера «Сцинти» (НПО «Гелмос», Россия) в ФГБУ РАМН НИИ кардиологии СО РАМН. Первоначально проводилась вентиляционная пульмоноскintiграфия с ^{99m}Tc -Пентатех («Диамед», Россия) в статическом режиме в 4-х стандартных проекциях, затем перфузионная по общепринятой методике с ^{99m}Tc -макротеха («Диамед», Россия). Рассчитывалось вентиляционно-перфузионное соотношение (V/Q), верхушечно-основной градиент перфузии (U/L_Q) и вентиляции (U/L_V), альвеолярно-капиллярная проницаемость (АКП).

Показатели механики дыхания изучались в лаборатории кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование показателей механики дыхания проводилось путем одновременной регистрации спирограммы, пневмотахограммы и транспульмонального давления (разница между давлением во рту и в нижней трети пищевода). Давление в пищеводе определялось с помощью специального зонда, введенного в нижнюю треть пищевода через нижний носовой ход [Ф.Ф. Тетнев, 1978, 2011]. Разница внутрипищеводного давления и давления в ротовой полости определялась с помощью дифференцированного датчика давления ПДП 1000 МД. Пневмотахограмма регистрировалась пневмотахографом с интегратором.

Компьютерная томография органов грудной полости (КТ) была выполнена на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ «ВПО Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Компьютерная томография выполнялась на спиральном компьютерном томографе «Xpress GX» фирмы «Toshiba Medikal Systems» (Япония) в режиме шагового сканирования с толщиной выделяемого слоя 1,5 мм в положении пациента лежа на спине.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере Intel Celeron 1000 Mhz путем создания электронной таблицы в Microsoft Excel 2000 с использованием прикладных программных пакетов STATISTICA 6.0. for WINDOWS (система комплексного статистического анализа и обработки данных в среде Windows, Release 5.5 фирма-производитель StatSoft Inc., 1984-1996, USA), а также с применением программы статистического анализа SPSS 11.5 for WINDOWS (система комплексного статистического анализа и обработки данных в среде Windows, Release 11.5 фирма-производитель Lead technologies Inc., 1991-2000, USA). Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро-

Уилка. Проводился описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (\bar{X}), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me , Q_1 - Q_3) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для параметрических и по Z-критерию Манна-Уитни для непараметрических показателей. Так как большинство признаков не подчинялись нормальному распределению, использовали непараметрические критерии. При количестве выборок более двух, во избежание эффекта множественных сравнений, применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа – H-критерий Крускала-Уоллиса, уровень статистической значимости попарных различий определяли по U-критерию Манна-Уитни. Для определения взаимосвязи между качественными переменными, в связи с небольшим объемом выборок, использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) (С. Гланц, 1999).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление клинических проявлений заболеваний, протекающих с ограниченным и диффузным поражением респираторной системы

В проведенном исследовании было выполнено сопоставление первоначальных клинических проявлений заболеваний, протекающих с ограниченным инфильтративным поражением респираторной системы, отдельно при нижнедолевой и верхнедолевой локализациях процесса. Используемая дифференциация применяется в реальной клинической практике, поскольку известно, что нижнедолевая локализация чаще встречается при ВП и ТЭЛА, верхнедолевая – при ИТЛ и ПРЛ [А.П. Зильбер, 1986; Г.В. Трубников, 2001; Л.И. Дворецкий, 2009]. Анализ показал, что основные респираторные симптомы/синдромы, характерные для клиники ВП, с различной частотой встречались при всех заболеваниях, протекающих с ограниченным инфильтративным поражением респираторной системы. Так, острое начало заболевания и связь с переохлаждением были обнаружены при нижнедолевой локализации процесса в 70,83% случаев ВП, в 71,42% – ПРЛ, в 2,7% – ТЭЛА, а при верхнедолевой локализации процесса в 60,0% случаев ВП, в 50,0% – ИТЛ, в 68,75% – ПРЛ. Повышение температуры тела выше 38°C было выявлено при всех патологических состояниях более чем в половине случаев; синдром уплотнения легкого выявлен при нижнедолевой локализации процесса ВП – в 16%, ТЭЛА – в 29,73%, ПРЛ – в 7,14% случаев, а при верхнедолевой локализации процесса при ВП – в 15%, ИТЛ – в 10% и ПРЛ – в 6,25% случаев.

Таким образом, нами было установлено, что сопоставление клинического кластера основных респираторных симптомов, как при нижнедолевой, так и при верхнедолевой локализациях ограниченного инфильтративного поражения

легких, показало отсутствие специфических клинических симптомов/синдромов, которые могли бы иметь значение для первоначального дифференциально-диагностического процесса.

Всем пациентам с ограниченным инфильтративным поражением респираторной системы была выполнена рентгенография органов грудной клетки. В диагностически сложных случаях для исключения альтернативного диагноза, при отсутствии эффекта от проводимого лечения у пациентов с нижнедолевой (ВП – 30, ТЭЛА – 17, ПРЛ – 14) и с верхнедолевой локализацией процесса (ВП – 10, ИТЛ – 20, ПРЛ – 16), была выполнена рентгеновская КТ легких.

Сопоставление распространенности и типов воспалительного легочного инфильтрата по данным КТ и рентгенографии легких у пациентов ВП показало совпадение локализации патологического процесса при обоих методах визуализации. Однако КТ обладала большей информативностью в выявлении очаговой инфильтрации мелкого диаметра в случаях многоочагового поражения при ВП: что при нижнедолевой локализации процесса было у 7 (23,33%) и при верхнедолевой локализации у 3 (35,0%) пациентов. 17 пациентам ТЭЛА с рентгенологическими признаками затенения легочной ткани была выполнена КТ легких. Данные КТ легких в основном совпадали с результатами рентгенологического исследования. Наличие у пациентов ТЭЛА затенения легочной ткани, характерного для ВП, создавало дополнительные трудности диагностики. Необходимо учитывать, что однократно проведенная рентгенограмма органов грудной клетки не исключает диагноза ТЭЛА [Л.И. Дворецкий, 2009]. У 29 (78,37%) пациентов ТЭЛА было зарегистрировано локальное затенение легочной ткани, из них у 2 (5,40%) – экссудативный плеврит, у 8 (21,62%) – усиление легочного рисунка в виде периваскулярной инфильтрации, остальные рентгенологические признаки встречались значительно реже (менее чем у 20% пациентов). У 20 пациентов ИТЛ, согласно данным рентгенологического обследования, зарегистрировано локальное затенение легочной ткани. Полученные результаты соответствовали данным литературы, согласно которым рентгенологические признаки при ИТЛ в дебюте заболевания весьма часто напоминают проявления ВП [Е.Н. Коркус, О.Н. Коцавель. Р.В. Окушко и др., 2001; П.В. Власов, 2005]. Кроме того, только рентгенологические исследования органов грудной клетки в диагностике туберкулеза, без учета других методов исследований, не могут служить надежным способом диагностики, поскольку рентгенологические проявления, подобные изменениям при туберкулезе легких, могут вызывать и другие заболевания органов дыхания [А.С. Димов, 2008; Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева и др. 2011]. Всем обследованным пациентам ИТЛ (без деструкции) была выполнена КТ, которая не позволяла с уверенностью диагностировать туберкулезное поражение в случаях, когда деструктивных изменений в паренхиме легких не было. Сопоставление распространенности и типов легочного инфильтрата по данным КТ и рентгенографии легких показало совпадение локализации патологического процесса при обоих методах

визуализации. Однако рентгеновская компьютерная томография обладала большей чувствительностью у пациентов ИТЛ за счет визуализации очаговой инфильтрации мелкого диаметра.

Несмотря на неоспоримые достоинства компьютерной томографии в определении локализации и распространенности опухолевого процесса, ПРЛ с нижнедолевой – в 2 (14,2%) и в 3 случаях (18,75%) с верхнедолевой локализацией процесса с ее помощью своевременно распознать ПРЛ не представлялось возможным, так как опухолевый узел визуализировался в виде уплотнения по типу «матового стекла» на фоне снижения пневматизации в зоне поражения и был расценен как проявление пневмонии. Кроме того, общепринятые проявления злокачественного процесса в легких: лучистость контуров, питающих сосуды, дренирующие бронхи, и дорожка лимфангита к корню легкого, наблюдались при ПРЛ с нижнедолевой – лишь у 3 (21,4%) и с верхнедолевой локализацией процесса – у 4 пациентов (25,0%). Общеизвестно, что у больных ПРЛ использование КТ легких позволяет уточнить локализацию поражения и вовлечение в процесс лимфатических узлов средостения, плевры. Вместе с тем данный метод не всегда позволяет установить диагноз в случаях «малых» ПРЛ.

Анализируя возможности классической рентгенографии и рентгеновской КТ, было показано, что КТ обладает большей информативностью в выявлении мелкоочаговой инфильтрации при ВП, при ИТЛ позволяет определить размеры и протяженность участков инфильтрации, анализировать их структуру для своевременного выявления участков распада, при ПРЛ позволяет адекватно оценить локализацию опухолевого узла, визуализировать его структуру, взаимосвязь с прилежащими тканями (плевра, ребра), своевременно выявлять увеличенные узлы средостения, что дает возможность адекватно планировать лечебную тактику. Однако в ряде случаев, особенно в дебюте заболевания, результаты лучевого исследования легких (включая КТ) не позволяют убедительно высказаться в пользу определенной нозологической принадлежности ограниченного инфильтративного поражения легких.

Сопоставление клинических проявлений заболеваний было выполнено у пациентов БА и ХОБЛ. Все обследованные больные либо ранее не лечились, либо периодически принимали β_2 -агонисты или ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). При сравнительном анализе по полу, возрасту, воздействию поллютантов, связи последнего обострения заболевания с ОРВИ, наличию сопутствующих заболеваний – различий не было выявлено. Для пациентов ХОБЛ в большинстве случаев было характерно постепенное начало заболевания, постоянное курение, в отличие от пациентов БА ($p=0,005$ и $<0,0001$ соответственно). Однако у пациентов ХОБЛ было обнаружено: воздействие поллютантов в 56,0% случаев, отягощенный аллергологический анамнез в 44,0% и наследственная отягощенность по БА в 36,0% ($p=0,423$; $0,580$; $0,253$ и $0,387$).

В настоящее время разработаны эффективные программы базисной терапии БА и ХОБЛ, позволяющие в ряде случаев на ранних этапах развития

заболеваний обеспечить обратное развитие симптомов БА и остановить прогрессирование ХОБЛ [С.Н. Авдеев, 2008; А.В. Емельянов, Б.А. Черняк, Н.П. Княжеская, 2009]. У всех обследованных пациентов БА с целью оценок риска обострений в будущем и уровня контроля над симптомами БА был проведен опрос по международному опроснику АСQ-5 тест. В большинстве случаев (84%) течение БА было неконтролируемое.

По результатам параклинического исследования у пациентов БА и ХОБЛ на ранних стадиях развития заболеваний различий по уровню обратимости бронхиальной обструкции, бронхиальной гиперреактивности (определенной с помощью метахолинового теста), результатам кожных аллергологических проб, типу нарушения вентиляционной функции легких значимых различий не было обнаружено. Так, у 40% пациентов ХОБЛ были положительные кожные пробы с аллергенами.

Таким образом, среди обследованных нами пациентов ХОБЛ у 1/3 отмечалась бронхиальная гиперреактивность, в 64% случаев – выраженная обратимость бронхиальной обструкции, в 40% – положительные кожные аллергологические пробы, что свидетельствовало о наличии определенных фенотипов ХОБЛ и создавало трудности в дифференциальной диагностике с БА.

В связи с отсутствием специфических клинических респираторных симптомов при заболеваниях, протекающих с ограниченным и диффузным поражением респираторной системы был выполнен поиск специфических параклинических симптомов с использованием радионуклидных методов диагностики.

Изменение регионарных функций легких при ограниченных инфильтративных поражениях респираторной системы

Регионарные нарушения вентиляции и перфузии легких у пациентов с ограниченным инфильтративным поражением респираторной системы определялись по изменению регионарных значений вентиляционно-перфузионного соотношения. Так, при нижнедолевой локализации ВП, ТЭЛА, ПРЛ в пораженных зонах легких значения регионарных V/Q были повышены, а при сопоставлении между собой преобладающие значения регионарных V/Q были характерны для ТЭЛА и ВП, что свидетельствовало о значительных нарушениях перфузии именно в пораженных зонах. Изменения регионарных значений V/Q в интактных зонах пораженного легкого носили разнонаправленный характер: повышение в верхней и снижение в средней зонах при ВП, повышение в верхней и средней зонах при ТЭЛА, снижение в верхней и средней зонах при ПРЛ.

Изменения значений регионарных V/Q регистрировались и в интактных легких. Здесь они также имели разнонаправленный характер: в контралатеральной интактной зоне при ТЭЛА – повышены, при ПРЛ – снижены, при ВП – не изменены, причем при сопоставлении между собой наибольшие изменения регионарной V/Q были при ТЭЛА. В интактных легких

были зарегистрированы нарушения и вентиляции и перфузии: в средних интактных зонах при ВП, ТЭЛА, ПРЛ (а при ПРЛ и в нижней зоне) преобладали нарушения вентиляции.

Следует отметить, что ограниченный инфильтративный процесс в легких с нижнедолевой локализацией при ВП, ТЭЛА, ПРЛ сопровождался регионарными нарушениями перфузии пораженных зон легких, более выраженными при ТЭЛА, и разнонаправленными изменениями регионарных соотношений вентиляции и перфузии интактных зон пораженного и интактного легких (рисунок 1).

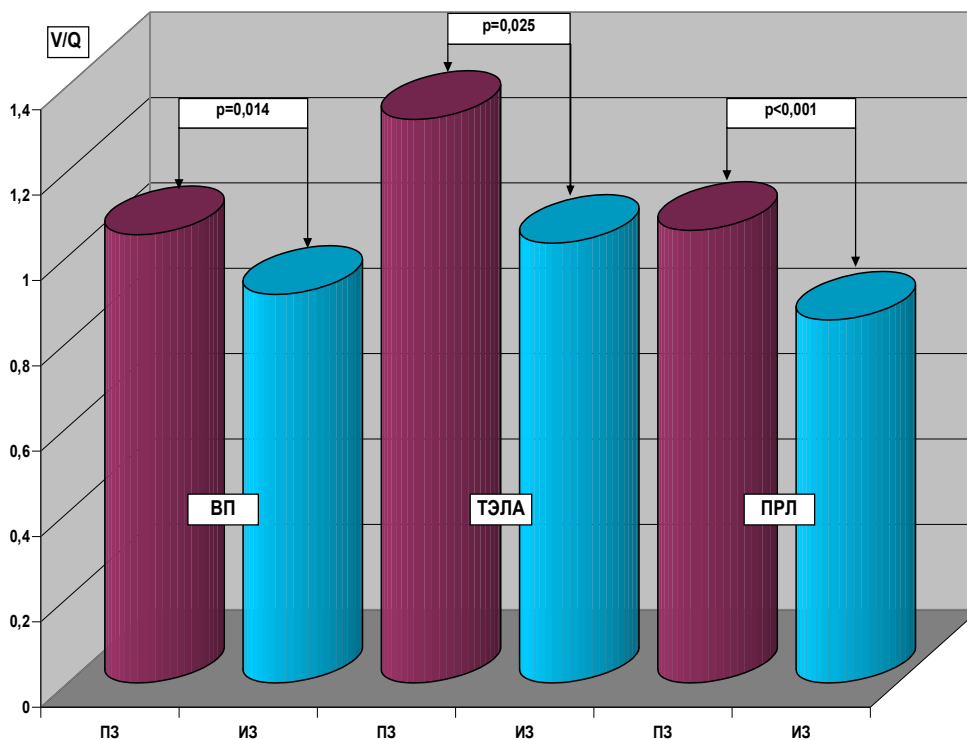


Рис. 1. Сопоставление регионарных значений V/Q в пораженной зоне (ПЗ) пораженного легкого и в контралатеральной интактной зоне (ИЗ) при нижнедолевой локализации ограниченного инфильтративного процесса в легких (* – $p<0,05$).

При сопоставлении регионарных значений V/Q в пораженных зонах легких у пациентов ВП, ИТЛ и ПРЛ с верхнедолевой локализацией ограниченного процесса достоверных отличий не было выявлено ($p=0,299$). Изменения регионарных значений V/Q в интактных зонах пораженного легкого носили разнонаправленный характер: повышение в средней и снижение в нижней зонах при ВП, снижение в средней и нижней зонах при ИТЛ, снижение в средней и повышение в нижней зонах при ПРЛ.

Изменения значений регионарных V/Q регистрировались также в интактных легких и имели разнонаправленный характер: в контралатеральных интактных зонах при ВП и ИТЛ – повышены, при ПРЛ – снижены, причем при сопоставлении между собой наибольшие изменения регионарной V/Q были при ИТЛ. В интактных легких были зарегистрированы нарушения вентиляции или перфузии: в нижних интактных зонах при ВП и ПРЛ (а при ПРЛ и в средней

зоне) преобладали нарушения вентиляции, а нарушения перфузии – в средней и нижней зонах при ИТЛ и верхней зоне – при ВП (рисунок 2).

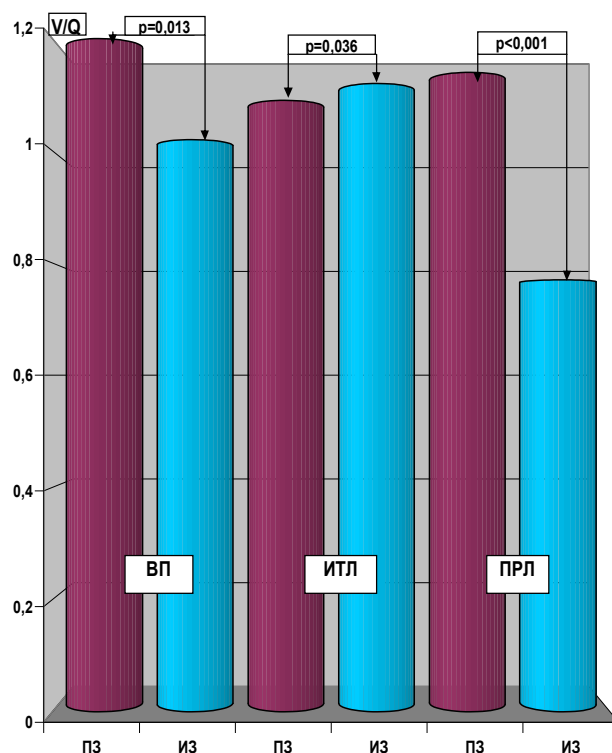


Рис. 2. Сопоставление регионарных значений V/Q в пораженной зоне (ПЗ) пораженного легкого и в контралатеральной интактной зоне (ИЗ) при верхнедолевой локализации ограниченного инфильтративного процесса в легких (* – $p < 0,05$).

Следовательно, ограниченный процесс в легких при ВП, ТЭЛА, ИТЛ и ПРЛ, независимо от локализации процесса, сопровождался регионарными нарушениями перфузии пораженных зон легких и изменениями регионарных соотношений вентиляции и перфузии в интактных зонах пораженного и интактного легких, с характерными для каждого заболевания вариациями этих нарушений.

Можно предположить, что разнонаправленные значения регионарных соотношений вентиляции и перфузии в интактных зонах пораженного и интактного легких, свидетельствующие об увеличении перфузии или вентиляции, являются механизмом компенсации вентиляционных/перфузионных нарушений в пораженных зонах легкого [Е.К. Уэйра, 1995; М.А. Гриппи, 1997].

Значения регионарных АКП в пораженных зонах при нижнедолевой локализации ВП, ТЭЛА, ПРЛ были повышены у пациентов ВП с первых минут исследования и снижены у пациентов ТЭЛА и ПРЛ с 10-й мин исследования.

Изменения значений регионарных АКП регистрировались и в интактных легких, они имели разнонаправленный характер: в контралатеральных интактных зонах регионарные значения АКП были повышены у пациентов ВП с первых минут исследования и снижены у пациентов ТЭЛА и ПРЛ с 30-й мин исследования. В интактных легких были зарегистрированы следующие

изменения АКП: при ВП повышение АКП с 1-й мин исследования в верхней и средней зонах, при ТЭЛА снижение АКП в средней зоне с 10-й мин исследования. Регионарные значения АКП интактных зон у пациентов ВП превышали интегральные значения АКП ($p=0,049$ и $0,038$).

Таким образом, ограниченный процесс в легких нижнедолевой локализации при ВП, ТЭЛА, ПРЛ сопровождался разнонаправленными изменениями АКП: повышением как в пораженных, так и в интактных зонах легких при ВП и снижением, либо отсутствием изменений АКП при ТЭЛА и ПРЛ (рисунок 3).

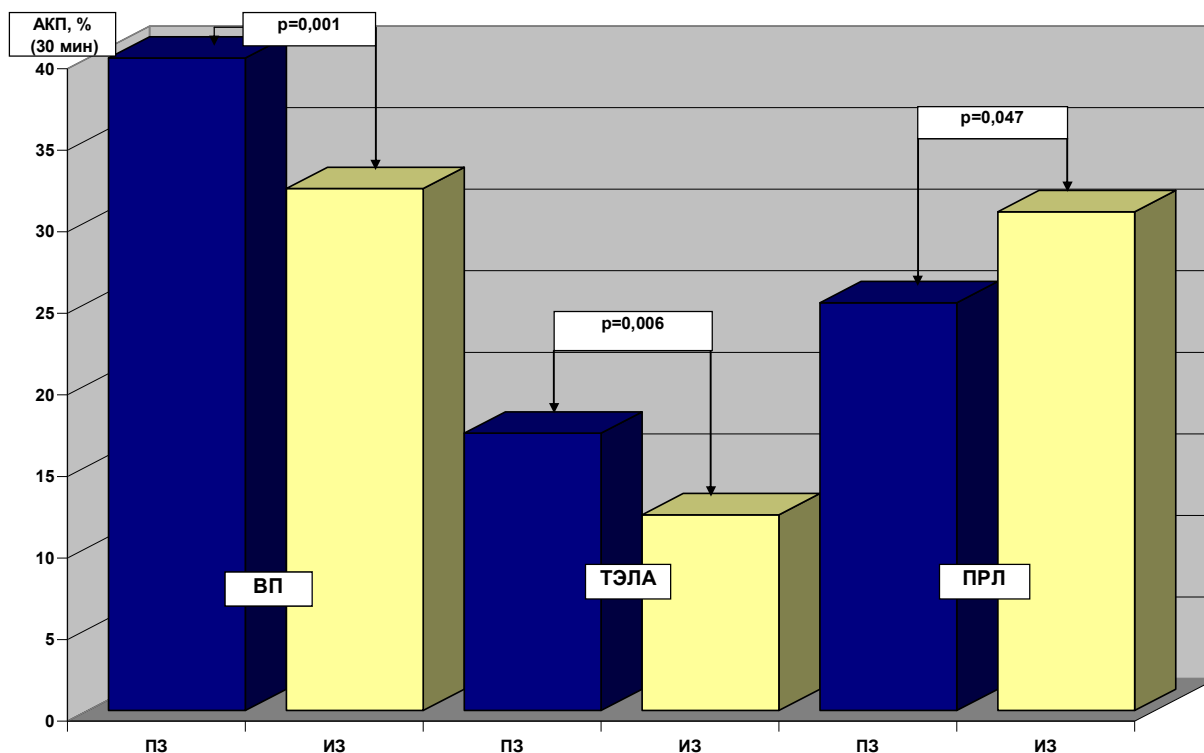


Рис. 3. Сопоставление регионарных значений АКП на 30-й мин исследования в пораженной зоне (ПЗ) пораженного легкого и в контралатеральной интактной зоне (ИЗ) при нижнедолевой локализации ограниченного инфильтративного процесса в легких (* – $p<0,05$).

При верхнедолевой локализации ВП, ИТЛ и ПРЛ в пораженных зонах легких регионарные значения АКП были повышены: при ВП с 1-й мин исследования, при ИТЛ с 30-й мин исследования и снижены при ПРЛ с 10-й мин исследования. В интактных зонах интактного легкого при ВП значения АКП были повышены с 1-й мин исследования, ИТЛ с 30-й мин исследования, ПРЛ не отличались от аналогичных показателей у лиц контрольной группы. В интактном легком у пациентов ИТЛ в средней зоне были снижены значения АКП с 10-й мин и повышены с 30-й мин исследования, а у пациентов ПРЛ – снижены во всех зонах интактного легкого с 30-й мин исследования по сравнению с аналогичными значениями АКП в ПЛ. Регионарные значения АКП интактных зон у пациентов ВП и ИТЛ только на 10-й мин исследования превышали интегральные АКП ($p=0,045$ и $0,049$).

Следовательно, ограниченный процесс в легких и при верхнедолевой локализации при ВП, ИТЛ и ПРЛ сопровождался разнонаправленными изменениями АКП: повышением как в пораженных, так и в интактных зонах пораженного легкого при ВП, ИТЛ и снижением при ПРЛ (рисунок 4).

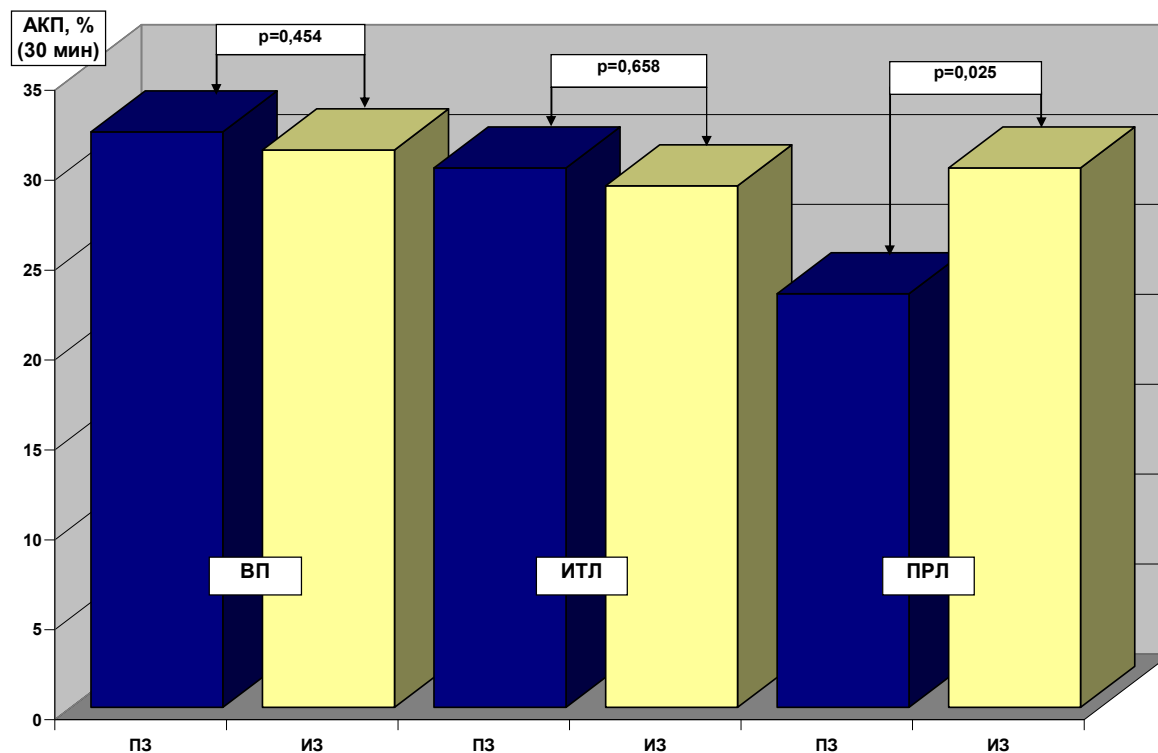


Рис. 4. Сопоставление регионарных значений АКП на 30-й мин исследования в пораженной зоне (ПЗ) пораженного легкого и в контралатеральной интактной зоне (ИЗ) при верхнедолевой локализации ограниченного инфильтративного процесса в легких (* – $p < 0,05$).

В основе ускорения клиренса радиофармпрепарата из легких при острой воспалительной реакции, развивающейся при ВП, вне зависимости от локализации процесса, лежит повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, вызванное местным и системным действием провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [М.А. Гриппи, 1997; Т.С. Агеева, 2009]. Поэтому вымывание ингалированного радиоаэрозоля из интактного легкого является следствием системной воспалительной реакции, а более выраженное повышение АКП в пораженном легком обусловлено сочетанным воздействием провоспалительных агентов на местном и общем уровнях. Повышение регионарных значений в пораженных и интактных зонах к 30-й мин исследования при ИТЛ, по-видимому, было обусловлено различным характером воспалительного процесса: при ИТЛ характер воспалительного процесса экссудативно-продуктивный, а при ВП – экссудативный.

Если учесть, что клинические проявления ТЭЛА часто протекают под «маской» острых инфекций нижних дыхательных путей, то применение изложенного усовершенствованного метода вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких позволяет дифференцировать тромбоэмболии легочной артерии от ВП. Подобное предположение также подтвердилось тем, что малая

площадь сосудистого поражения легких при тромбоэмболии легочной артерии на ранних этапах развития заболевания не может привести к повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны [М.А. Гриппи, 1997; Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, 2007; Т.С. Агеева, 2009].

Следовательно, скорость АКП не должна увеличиваться при ТЭЛА, а будет приближаться к АКП пациентов без патологии легких и, как было представлено результатами выполненного исследования, при тромбоэмболии одной легочной артерии интегральные значения АКП не отличалась от аналогичных значений лиц контрольной группы, а регионарные значения АКП последовательно снижались, начиная с 10-й мин в средней и нижней (ПЗ) зонах пораженного легкого и средней зоне интактного легкого. При этом изменения в большей степени касались всех зон пораженного легкого по сравнению с зонами интактного легкого.

У пациентов ПРЛ, вне зависимости от локализации процесса, замедление АКП обусловлено нарушением структуры альвеолярно-капиллярной мембраны в связи с ростом опухоли. По-видимому, такие изменения АКП являются одним из механизмов предотвращения артериальной гипоксемии за счет увеличения времени оксигенации крови в пораженном легком.

Таким образом, при ограниченных инфильтративных поражениях органов дыхания в патологический процесс вовлекается вся респираторная система, свидетельством чему служат разнонаправленные изменения регионарных функций легких: вентиляции, перфузии и альвеолярно-капиллярной проницаемости в интактных зонах, не только пораженного, но и интактного легких. Подтверждением этому является анализ сопоставления показателей, отражающих вентиляционно-перфузионное соотношение и альвеолярно-капиллярную проницаемость по регионам легких. Нами была получена прямая зависимость между значениями V/Q-соотношения и АКП по регионам легких. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение V/Q-соотношения до показателей контрольных значений в интактном легком приводит к статистически значимому замедлению АКП в данных регионах по отношению к контралатеральным зонам, оставаясь при этом достоверно повышенной по сравнению с контрольными цифрами.

Однако наиболее значимые в дифференциально-диагностическом аспекте изменения были характерны для регионарной проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, на которую при ограниченном инфильтративном поражении легких оказывает влияние активность и распространенность воспалительного процесса: при воспалительном характере инфильтративного поражения (ВП, ИТЛ) проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны повышается, при невоспалительном (ПРЛ, ТЭЛА) – она снижается (таблицы 1, 2).

Таблица 1

Регионарные значения V/Q и АКП в пораженной зоне при нижнедолевой локализации ограниченного процесса в легких (Me, (Q1-Q3), p)

Показатели АКП	Пациенты ВП (n=30)	Пациенты ТЭЛА (n=17)	Пациенты ПРЛ (n=14)	p 1-2	p 1-3	p 2-3	p 1, 2, 3
	1	2	3				
V/Q	1,20 (1,11-1,29)	1,32 (1,21-1,43)	1,06 (0,96-1,16)	0,032	0,013	0,046	0,044
АКП, % (30 мин)	39,07 (38,03-40,11)	17,22 (16,21-18,23)	24,55 (22,95-25,67)	0,001	0,0001	0,0005	0,0005

Примечание: здесь в таблице 2 p – достигнутый уровень значимости различий регионарных значений V/Q и АКП на 30-й мин исследования в пораженной зоне

Таблица 2

Регионарные значения V/Q и АКП в пораженной зоне при верхнедолевой локализации ограниченного процесса в легких (Me, (Q1-Q3), p)

Показатели АКП	Пациенты ВП (n=20)	Пациенты ИТЛ (n=20)	Пациенты ПРЛ (n=16)	p 1-2	p 1-3	p 2-3	p 1, 2, 3
	1	2	3				
V/Q	1,05 (1,01-1,09)	1,03 (0,98-1,43)	1,09 (1,06-1,12)	0,320	0,537	0,091	0,299
АКП, % (30 мин)	31,11 (29,28-32,94)	30,25 (30,20-30,30)	23,35 (23,30-23,40)	0,920	0,001	0,002	0,061

Изучение регионарных изменений АКП при заболеваниях, протекающих с ограниченным поражением респираторной системы, позволило использовать эти данные для оптимизации дифференциально-диагностического процесса.

Дополнительно была определена диагностическая эффективность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких для выявления ВП, ТЭЛА, ИТЛ и ПРЛ. По V/Q показателю и данным АКП были получены преимущественно истинно положительные результаты (таблица 3).

Таблица 3

Результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии в диагностике ограниченных инфильтративных поражений легких

Пациенты	Показатели	Всего	ИПР	ИОР	ЛПР	ЛОР
ВП (n=40)	V/Q	40	37	2	0	1
	АКП	40	38	1	0	1
ТЭЛА (n=17)	V/Q	17	14	2	1	1
	АКП	17	15	1	0	1
ИТЛ (n=20)	V/Q	20	16	2	1	1
	АКП	20	18	1	0	1
ПРЛ (n=30)	V/Q	30	27	2	0	1
	АКП	30	28	1	0	1

Примечание: ИПР – истинно положительные результаты, ИОР – истинно отрицательные результаты, ЛПР – ложноположительные результаты, ЛОР – ложноотрицательные результаты.

Использование данной методики в верификации диагноза при ограниченных инфильтративных поражениях легких показало максимально высокие результаты диагностической эффективности при оценке АКП: высокая чувствительность, специфичность, точность и положительная прогностическая ценность (таблица 4).

Таблица 4

Показатели диагностической эффективности вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии у пациентов с ограниченным инфильтративным поражением легких

Пациенты	Показатели	V/Q (%)	АКП, %
ВП (n=40)	Чувствительность	94,87	97,43
	Специфичность	66,66	100,0
	Точность	97,50	97,50
	Положительная прогностическая ценность	100,0	100,0
	Отрицательная прогностическая ценность	66,66	50,0
ТЭЛА (n=17)	Чувствительность	93,33	94,73
	Специфичность	66,66	100,0
	Точность	88,88	100,0
	Положительная прогностическая ценность	93,33	100,0
	Отрицательная прогностическая ценность	66,66	66,66
ИТЛ (n=20)	Чувствительность	94,12	100,0
	Специфичность	66,66	100,0
	Точность	90,0	95,0
	Положительная прогностическая ценность	94,12	100,0
	Отрицательная прогностическая ценность	66,66	50,0
ПРЛ (n=30)	Чувствительность	93,10	96,55
	Специфичность	100,0	100,0
	Точность	96,66	96,66
	Положительная прогностическая ценность	100,0	100,0
	Отрицательная прогностическая ценность	66,66	50,0

Изменение регионарных функций при диффузных поражениях респираторной системы

У пациентов БА анализ изменений регионарных функций легких – V/Q-соотношение, АКП и ОНС показал снижение регионарных значений V/Q в верхних и повышение в нижних зонах обоих легких и средней зоне левого легкого при неизменных интегральных V/Q, повышении U/L-Q и снижении U/L-v. При сопоставлении регионарных значений V/Q у пациентов БА с повышенным и нормальным бронхиальным сопротивлением (Raw) отличий не было выявлено. Повышение регионарных значений V/Q в средних и нижних зонах легких сопровождалось увеличением регионарных значений ОНС в нижних зонах у пациентов БА с нормальным Raw и в средних и нижних зонах при повышенном Raw.

Вне зависимости от величины R_{aw} было выявлено двухстороннее снижение регионарных значений АКП на 10-й мин исследования в верхних и средних зонах и повышение АКП в нижних зонах. На 30-й мин исследования были повышены регионарные значения АКП во всех зонах легких. При сопоставлении регионарных значений АКП у пациентов БА с повышенным R_{aw} эти значения были выше по сравнению с аналогичными значениями АКП у пациентов БА с нормальным R_{aw} .

У пациентов БА, вне зависимости от состояния бронхиальной проходимости, за счет генерализованного повышения АКП к 30-й мин исследования отмечалось двухстороннее повышение $OHC_{\text{выд}}$ в нижних отделах легких (таблица 5). Повышение АКП на ранних стадиях развития БА наиболее вероятно обусловлено воспалительной реакцией, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс на ранних стадиях развития БА не только воздухоносных путей, но и структур альвеолярно-капиллярной мембраны. Регионарные значения OHC у пациентов БА с повышенным R_{aw} практически соответствуют регионарному значению тканевого трения (ТТ), поскольку R_{aw} в мелких бронхах практически равно нулю (распределение повышенного бронхиального сопротивления на суммарный просвет бронхов, с одной стороны, и ламинарный ток воздуха, с другой – делает величину R_{aw} ничтожно малой, прибавляется к нулевому значению и поэтому регионарное OHC практически целиком составляет ТТ [С.Н. Авдеев, 2010, Ф.Ф. Тетенов, 2011]).

Регионарные значения АКП у пациентов БА с повышенным и нормальным Raw
(Me, (Q1-Q2), p)

Зоны легких и АКП		Пациенты БА ↑ Raw (n=17)	Пациенты БА N Raw (n=8)	Контрольная группа 1 (n=25)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
		1	2	3			
Правое легкое, АКП, % (30 мин)	Верхняя зона	21,63 (19,19-24,07)	20,07 (19,71-20,43)-	18,40 (14,0-22,80)	0,884	0,045	0,049
	Средняя зона	27,69 (25,20-30,18)	25,29 (22,69-27,89)	19,90 (15,85-23,95)	0,048	0,003	0,001
	Нижняя зона	29,80 (27,62-31,98)	27,76 (26,03-29,49)	17,55 (14,80-20,30)	0,071	<0,0001	<0,0001
Левое легкое, АКП, % (30 мин)	Верхняя зона	23,78 (21,66 -25,90)	21,30 (19,99-22,61)	18,40 (14,0-22,80)	0,791	0,038	0,045
	Средняя зона	29,97 (29,56-30,38)	26,70 (25,39-28,01)	19,90 (15,85-23,95)	0,042	<0,0001	<0,0001
	Нижняя зона	28,35 (26,22-30,48)	27,29 (26,16-28,42)	17,55 (14,80-20,30)	0,998	<0,0001	<0,0001

Примечание: ↑ Raw – повышенное бронхиальное сопротивление, N Raw – нормальное бронхиальное сопротивление.

У пациентов ХОБЛ были обнаружены разнонаправленные изменения регионарных значений V/Q: снижение в верхних и повышение в средних зонах обоих легких при неизменных интегральных V/Q и повышении U/L-Q. Повышение ОНС в нижней и средней зонах правого легкого при ХОБЛ сопровождалось увеличением вентиляции в средних зонах легких.

У пациентов ХОБЛ было обнаружено снижение регионарных значений АКП с 1-й мин исследования и одностороннее повышение ОНС_{выд} в средних и нижних отделах правого легкого. Замедление АКП для РФП свидетельствует о нарушении функционального состояния альвеолярно-капиллярной мембраны, которое, возможно, является проявлением эндотелиальной дисфункции, поскольку нарушения в сосудах легких наблюдаются еще до появления нарушений функции внешнего дыхания и/или обусловлено редукцией легочной паренхимы (альвеолы и сосудистое русло) с запустеванием капиллярного русла при развивающейся эмфиземе легких, которая возникает уже на ранних стадиях ХОБЛ (таблица 6).

Таблица 6

Регионарные значения АКП у пациентов ХОБЛ (Me, (Q1-Q2), p)

Зоны легких и АКП		Пациенты ХОБЛ (n=25)	Контрольная группа 2 (n=20)	p
Правое легкое, АКП, % (30 мин)	Верхняя зона	25,0 (23,70-26,30)	32,54 (29,12-35,96)	0,001
	Средняя зона	20,43 (18,21-22,45)	32,52 (29,57-35,47)	0,007
	Нижняя зона	22,46 (20,33-24,69)	36,44 (33,22-39,66)	0,002
Левое легкое, АКП, % (30 мин)	Верхняя зона	22,34 (19,62-25,06)	32,54 (29,12-35,96)	0,004
	Средняя зона	18,64 (16,41-20,87)	32,52 (29,57-35,47)	≤0,0001
	Нижняя зона	20,43 (18,21-22,45)	36,44 (33,22-39,66)	≤0,0001

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий регионарных значений АКП у пациентов ХОБЛ

У всех обследованных пациентов БА и ХОБЛ отмечалась компенсация регионарной перфузионной и вентиляционной дисфункции за счет других отделов легких, о чем свидетельствовало обнаруженные регионарные изменения V/Q, при ненарушенных интегральных значениях V/Q. Поэтому компенсация снижения вентиляции в верхних зонах легких происходила за счет ее увеличения в нижних – при БА и в средних – при ХОБЛ [Е.К. Уэйра, 1995; М.П. Рубин, О.Д. Кулешова, 2005].

Анализ значений АКП по регионам у пациентов БА по сравнению с ХОБЛ показал следующее: на 10-й мин исследования показатели АКП были замедлены в верхней и средней зонах обоих легких и повышены на 30-й мин исследования в средней и нижней зонах обоих легких. При сопоставлении

интегральных значений АКП у пациентов БА было обнаружено повышение АКП на 30-й мин исследования по сравнению с пациентами ХОБЛ. Разнонаправленный характер изменений альвеолярно-капиллярной проницаемости по регионам легких может служить дополнительным критерием для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ (таблица 7).

Таблица 7

Регионарные значения АКП у пациентов БА и ХОБЛ (Me, (Q1-Q2), p)

Зоны легких и АКП		Пациенты БА (n=25)	Пациенты ХОБЛ (n=25)	p
Правое легкое, АКП, % (30 мин)	Верхняя зона	22,15 (19,70-24,60)	25,0 (23,7-26,3)	0,065
	Средняя зона	25,68 (22,57-28,79)	20,43 (18,21-22,45)	0,049
	Нижняя зона	28,41 (26,40-30,61)	22,46 (20,33-24,69)	0,024
Левое легкое, АКП, % (30 мин)	Верхняя зона	22,06 (19,96-24,16)	22,34 (19,62-25,06)	0,143
	Средняя зона	27,87 (25,26-30,38)	18,64 (16,41-20,87)	0,003
	Нижняя зона	28,35 (26,22-30,48)	20,43 (18,21-22,45)	0,001

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий регионарных значений АКП у пациентов БА по сравнению с ХОБЛ

При сопоставлении результатов выполненных исследований у пациентов БА и ХОБЛ на ранних стадиях развития заболеваний была выявлена закономерность изменения регионарных значений общего неэластического сопротивления, V/Q-соотношения и АКП. Повышение ОНС в нижних зонах у пациентов БА сопровождалось увеличением вентиляции в средних зонах левого легкого и нижних зонах обоих легких и генерализованным повышением АКП к 30-й мин исследования, независимо от уровня бронхиального сопротивления. Повышение ОНС в средней и нижней зонах правого легкого у пациентов ХОБЛ сопровождалось повышением вентиляции средних зон легких и снижением АКП с 1-й мин исследования (рисунок 5).

Заболевание	Регионарные значения ОНС, V/Q, АКП			
	ОНС	V/Q	АКП (10 мин)	АКП (30 мин)
БА с нормальным БС				
БА с повышенным БС				
ХОБЛ				

Рис. 5. Схематическое изображение регионарных ОНС, V/Q и АКП у пациентов БА и ХОБЛ (↑ – повышение значения регионарного показателя, ↓ – снижение значения регионарного показателя)

Дополнительно была определена диагностическая эффективность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких в верификации диагноза БА и ХОБЛ (таблица 8).

Таблица 8
Результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии в диагностике
диффузных поражений легких

Пациенты	Показатели	Всего	ИПР	ИОР	ЛПР	ЛОР
БА (n=25)	V/Q	25	23	1	0	1
	АКП	25	22	1	0	2
ХОБЛ (n=25)	V/Q	25	22	1	0	2
	АКП	25	23	1	0	1

Примечание: ИПР – истинно положительные результаты, ИОР – истинно отрицательные результаты, ЛПР – ложноположительные результаты, ЛОР – ложноотрицательные результаты.

Использование данной методики в верификации диагноза у пациентов БА и ХОБЛ показало максимально высокие результаты диагностической эффективности при оценке АКП: высокая чувствительность, специфичность, точность и положительная прогностическая ценность (таблица 9).

Таблица 9
Показатели диагностической эффективности вентиляционно-перфузионной
сцинтиграфии у пациентов с диффузным поражением легких

Пациенты	Показатели	V/Q	АКП, %
БА (n=25)	Чувствительность	95,83%	91,66%
	Специфичность	100,0%	100,0%
	Точность	96,0%	92,0%
	Положительная прогностическая ценность	100,0%	100,0%
	Отрицательная прогностическая ценность	50,0%	33,33%
ХОБЛ (n=25)	Чувствительность	91,66%	95,65%
	Специфичность	100,0%	100,0%
	Точность	96,0%	96,0%
	Положительная прогностическая ценность	100,0%	95,83%
	Отрицательная прогностическая ценность	50,0%	50,0%

ВЫВОДЫ

1. Сопоставление клинического кластера респираторной симптоматики заболеваний с ограниченным поражением легких (внебольничной пневмонии, инфильтративного туберкулеза легких, тромбоэмболии легочной артерии, периферического рака легких), независимо от нижнедолевой или верхнедолевой локализации процесса, свидетельствует об отсутствии достоверного преобладания частоты регистрации характерных клинических симптомов, что обуславливает трудности первоначального дифференциально-диагностического процесса.
2. Статический режим вентиляционной пульмоноскопграфии в задне-прямой проекции с последующим вычислением альвеолярно-капиллярной проницаемости на 10-й и 30-й мин после ингаляции радиофармпрепарата позволяет обнаружить характерные дифференциально-диагностические признаки различных нозологических форм поражения респираторной системы.
3. Изменения регионарных соотношений вентиляции и перфузии не только в пораженном, но и в интактном легком, с характерными для каждого заболевания вариациями этих нарушений, обнаруживаются независимо от локализации ограниченного процесса при внебольничной пневмонии, инфильтративном туберкулезе легких, тромбоэмболии легочной артерии и периферическом раке. Поэтому в пораженных зонах легких при всех анализируемых заболеваниях отмечается преобладание перфузионных нарушений.
4. При заболеваниях, протекающих с ограниченным поражением респираторной системы, как в пораженной, так и в интактных зонах легких выявляются изменения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. При воспалительном характере инфильтративного поражения отмечается ее повышение (при внебольничной пневмонии – в пораженной и во всех интактных зонах, при инфильтративном туберкулезе легких – только в интактных зонах); при невоспалительном характере инфильтративного поражения – ее снижение (при периферическом раке легких – в пораженной и интактных зонах, при тромбоэмболии легочной артерии – только в некоторых интактных зонах).
5. При заболеваниях, сопровождающихся ограниченным поражением респираторной системы, в патологический процесс вовлекается интактное легкое, в котором, по сравнению с контрольной группой лиц, выявляются регионарные нарушения вентиляции, перфузии и проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Указанные изменения при внебольничной пневмонии носят более выраженный характер, чем при тромбоэмболии легочной артерии, инфильтративном туберкулезе легких и периферическом раке легкого.
6. Нарушения вентиляции и перфузии при сохраненных параметрах их интегрального соотношения регистрируются у больных бронхиальной астмой практически во всех регионах легких, а при ХОБЛ – только в верхних

и средних зонах. Последнее указывает на компенсаторное усиление процессов газообмена в нижних отделах респираторной системы при ХОБЛ.

7. При наличии неспецифических клинических респираторных симптомов, затрудняющих дифференциальную диагностику бронхиальной астмы и ХОБЛ на ранних стадиях заболевания, отмечаются достоверные нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, заключающиеся в ее повышении при бронхиальной астме и снижении при ХОБЛ.
8. На ранних стадиях бронхиальной астмы определяется повышение регионарных значений неэластического сопротивления легких (за счет повышения тканевого трения): при нормальном бронхиальном сопротивлении – в нижних зонах обоих легких, а при повышенном бронхиальном сопротивлении – в нижних и средних зонах, что сопровождается идентичным увеличением вентиляции средних и нижних зон обоих легких.
9. На ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких происходит повышение регионарных значений неэластического сопротивления в нижней и средней зонах правого легкого, что сопровождается увеличением вентиляции средних зон.
10. Определение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, регионарные значения которой достоверно различаются у больных внебольничной пневмонией, инфильтративным туберкулезом, периферическим раком легких и у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, может быть включено в алгоритм обследования пациентов с ограниченными инфильтративными поражениями респираторной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной верификации нозологической принадлежности ограниченных инфильтративных процессов в легких рекомендуется проведение вентиляционной пульмоносцинтиграфии с оценкой клиренса ингалированного радиофармпрепарата через альвеолярно-капиллярную мембрану.

2. В процессе дифференциальной диагностики ограниченного инфильтративного поражения легких на ранних стадиях заболевания целесообразно проводить оценку интегральных и регионарных значений альвеолярно-капиллярной проницаемости.

Клинические проявления заболеваний, с ограниченным инфильтративным поражением легких.



Кашель, дебют заболевания с повышением температуры тела, одышка, наличие ОРВИ в ближайшем анамнезе, синдром уплотнения легкого.



Обследование согласно современным стандартам диагностики, включая рентгенографию, компьютерную томографию органов грудной клетки



Данные сомнительны



Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия с дополнительным определением АКП.



а. оценка интегральных значений АКП

Нижнедолевая локализация процесса.

АКЛн	ПЛ	ИЛ	ПЛ	ИЛ	ПЛ	ИЛ
30 мин	↑	↑			↓	
ВП		ТДВЛА			ПРЛ	

Верхнедолевая локализация процесса.

АКЛн	ПЛ	ИЛ	ПЛ	ИЛ
30 мин	↑	↑	↓	
ВП		ИТЛ		ПРЛ

б. оценка регионарных значений АКП

АКПр	ПЛ	ИЛ	ПЛ	ИЛ	ПЛ	ИЛ
10 мин	↑	↑	↓	↓	↓	
30 мин	↑	↑	↓	↓	↓	↓
ВП		ТДВЛА			ПРЛ	

АКПр	ПЛ	ИЛ	ПЛ	ИЛ	ПЛ	ИЛ
10 мин	↑	↑			↓	↓
30 мин	↑	↑	↑	↑	↓	↓
ВП		ИТЛ			ПРЛ	

3. Для оптимизации диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ рекомендуется проведение вентиляционной сцинтиграфии с определением интегральных и регионарных значений альвеолярно-капиллярной проницаемости в обоих легких:

- в качестве дополнительного диагностического критерия при бронхиальной астме следует принимать во внимание повышение интегральных и регионарных величин альвеолярно-капиллярной проницаемости в правом и левом легких на 30% и выше на 30-й мин исследования.
- в качестве дополнительного диагностического критерия при ХОБЛ имеет значение снижение интегральных и регионарных значений альвеолярно-капиллярной проницаемости на 50,0% и ниже для правого и левого легких с 1-ой мин исследования.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сцинтиграфическая характеристика нарушений легочной вентиляции и перфузии у пациентов с внебольничными пневмониями / Н.Г. Кривоногов, Ю.Б. Лишманов, А.В. Дубоделова, Т.С. Агеева // *Материалы IV международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию образования филиала № 2 Государственного научного центра – институт биофизики.* – Северск, Томск, 2007. – С. 209.
2. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких в диагностике тромбоэмболии легочной артерии [Текст] / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Ф.Ф. Тетенев, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова // **Клиническая медицина.** – 2007. – № 3. – С. 37-41.
3. Дополнительные возможности в диагностике внебольничной пневмонии [Текст] / Ф.Ф. Тетенев, Т.С. Агеева, Т.В. Жаворонок, Н.Г. Кривоногов, А.В. Дубоделова, Г.В. Петина, Ю.В. Стариков, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степовая [Текст] // **Сибирский медицинский журнал.** – Иркутск, 2007. – № 1 – С. 54-57.
4. Возможности преодоления сложностей дифференциальной диагностики немассивной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов, госпитализированных службой скорой помощи / Ф.Ф. Тетенев, Т.С. Агеева, Н.Г. Кривоногов, А.В. Дубоделова, В.Ю. Даниленко, Е.С. Нолль, С.М. Минин [Текст] // **Терапевтический архив.** – 2007. – № 4 – С. 38-42.
5. Клинико-сцинтиграфические дифференциально-диагностические признаки тромбоэмболии дистальных ветвей легочной артерии и внебольничной пневмонии / Т.С. Агеева, Н.Г. Кривоногов, Ф.Ф. Тетенев, А.В. Дубоделова // *Сибирский медицинский журнал.* – Томск, 2007. – Прил. Материалы II Съезда кардиологов Сибирского Федерального округа. – С. 3-4.
6. Направления оптимизации дифференциальной диагностики немассивной тромбоэмболии легочной артерии среди пациентов, госпитализированных

- в порядке скорой помощи в многопрофильный стационар / Т.С. Агеева, Н.Г. Кривоногов, Ф.Ф. Тетенев, А.В. Дубоделова, В.Ю. Даниленко // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 1. – Прил. – Ч. I. Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». – С. 392-393.
7. Внебольничные пневмонии: изменения в легких в дебюте и исходах заболевания по данным вентиляционной пульмоноскантинграфии / Т.С. Агеева, Ф.Ф. Тетенев, Н.Г. Кривоногов, А.В. Дубоделова, В.Ю. Даниленко // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 1. – Прил. – Ч. I. Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». – С. 395.
 8. Альвеолярно-капиллярная проницаемость при внебольничных пневмониях / Т.С. Агеева, Н.Г. Кривоногов, Ф.Ф. Тетенев, А.В. Дубоделова // Сборник трудов III Конгресса Евроазиатского респираторного общества. – Астана, 2007. – С. 94.
 9. Внебольничные пневмонии: клиничко-сцинтиграфическая характеристика и окислительный дисбаланс клеток / Т.С. Агеева, Т.В. Жаворонок, Ф.Ф. Тетенев, Н.Г. Кривоногов, Н.В. Рязанцева, В.Д. Завадовская, Е.А. Степовая, А.В. Дубоделова, Г.В. Петина, Ю.В. Стариков, В.Ю. Даниленко [Текст] // **Клиническая медицина**. – 2007. – № 7 – С. 43-48.
 10. Differential diagnostics of community acquired pneumonia and thrombembolia of pulmonary artery distal branches / T.S. Ageeva, N.G. Krivonogov, F.F. Tetenev, A.V. Dubodelova, S.P. Mishustin // *European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 30. – Suppl. 51. – Abstract N E3915.
 11. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и немассивной тромбоэмболии легочной артерии / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова [Текст] // **Медицинская радиология и радиационная безопасность**. – 2007. – Т. 52, № 5. – С. 46-50.
 12. Основные показатели вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких у здоровых лиц / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Е.Л. Мишустина // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – № 6. – С. 34-39.
 13. Сцинтиграфическая характеристика нарушений вентиляции и перфузии у пациентов внебольничными пневмониями / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Е.Л. Мишустина // Роль Московской госпитали в становлении и развитии отечественного государственного больничного дела, медицинского образования и науки: тезисы докл. науч.-истор. конф. – М., 2007. – С. 104.
 14. Способ определения альвеолярно-капиллярной проницаемости при проведении вентиляционной сцинтиграфии легких и ее диагностическое значение / Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Е.Л.

- Мишустина // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 2. – С. 121-122.
15. Интегральные и регионарные показатели вентиляционно-перфузионной пульмоноскинтиграфии у здоровых лиц / Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, Е.Л. Мишустина, А.В. Дубоделова, Н.Ю. Демьяненко, Е.Л. Дубоделов // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 3. – С. 40.
 16. Оптимизация дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, С.П. Мишустин, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Е.Л. Мишустина // Фундаментальные исследования – 2008. – № 2 – С. 32-33.
 17. Альвеолярно-капиллярная проницаемость в дифференциальной диагностике немассивной тромбоэмболии легочной артерии и синдромосходных заболеваний / Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Е.Л. Мишустина, Н.Ю. Демьяненко, Е.Л. Дубоделов [Текст] // **Сибирский медицинский журнал.** – Томск, 2008. – № 2. – С. 116-117.
 18. Скintiграфическая характеристика нарушений легочной вентиляции и перфузии у пациентов периферическим раком легкого / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, Н.Ю. Демьяненко, А.В. Дубоделова, Е.Л. Дубоделов // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 6. – С. 16.
 19. Total non-elastic resistance and alveolar-capillary permeability of lungs at community acquired pneumonias / F.F. Tetenev, T.S. Ageeva, N.G. Krivonogov, A.V. Levchenko, A.Yu. Kashuta, K.F. Tetenev, V.Yu Danilenko, A.V. Dubodelova, V.V. Larchenko // European journal of natural history. – 2008. – № 3. – P. 59-60.
 20. Evaluation of alveolar-capillary permeability of lung cancer patients / N.G. Krivonogov, T.S. Ageeva, S.V. Avdeev, A.A. Zav'yalov, A.V. Dubodelova, E.L. Dubodelov, N.Yu. Dem'yanenko, S.P. Mishustin // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 32. – Suppl. 52. – Abstract N P2617.
 21. Ventilation-perfusion pulmonoscintigraphy in diagnosis of pulmonary tuberculosis / N.G. Krivonogov, S.P. Mishustin, T.S. Ageeva, E.L. Mishustina, A.V. Dubodelova // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 32. – Suppl. 52. – Abstract N P2391.
 22. Значение альвеолярно-капиллярной проницаемости в оптимизации диагностики верхнедолевых инфильтративных поражений легких / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, К.В. Завадовский, Е.Л. Мишустина, Е.Л. Дубоделов, Н.Ю. Демьяненко // Сборник трудов XVIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Екатеринбург, 2008. – С. 81.
 23. Скintiграфическая характеристика нарушений легочной вентиляции и перфузии у пациентов внебольничными пневмониями / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Е.Л. Мишустина, С.М. Минин [Текст] // **Сибирский медицинский журнал.** – Томск, 2008. – № 1, вып. 2. – С. 11-15.

24. Сцинтиграфическая характеристика нарушений легочной вентиляции и перфузии у больных инфильтративным туберкулезом легких / Н.Г. Кривоногов, Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, С.П. Мишустин, Т.С. Агеева, Е.Л. Мишустина, А.В. Дубоделова, Н.Ю. Демьяненко [Текст] // **Сибирский медицинский журнал.** – Томск, 2008. – № 5. – С. 34-36.
25. Сцинтиграфические особенности микроциркуляторных и вентиляционных нарушений у больных периферическим раком легкого / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, К.В. Завадовский, Т.С. Агеева, Н.Ю. Демьяненко, А.В. Дубоделова, С.В. Авдеев, А.А. Завьялов, Е.Л. Дубоделов [Текст] // **Медицинская радиология и радиационная безопасность.** – 2009. – Т. 54, № 2. – С. 75–78.
26. Вентиляционно-перфузионная пульмосцинтиграфия в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и периферического рака легкого / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, Н.Ю. Демьяненко, А.В. Дубоделова, Е.Л. Дубоделов, Е.Л. Мишустина [Текст] // **Сибирский медицинский журнал.** – Томск, 2009. – № 2, вып. 1. – С. 37-41.
27. Влияние продленной эпидуральной анальгезии на течение раннего послеоперационного периода у пациентов при торакальных операциях / С.В. Авдеев, А.А. Завьялов, Е.Л. Дубоделов, И.Г. Синилкин, Т.П. Тузикова, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Н.Ю. Демьяненко // **Регионарная анестезия.** – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 15-19.
28. Влияние продленной эпидуральной анальгезии на состояние вентиляции и перфузии легких в раннем послеоперационном периоде у пациентов больных раком легких / С.В. Авдеев, А.А. Завьялов, Е.Л. Дубоделов, И.Г. Синилкин, С.В. Тропин, А.В. Воробьев, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Н.Ю. Демьяненко [Текст] // **Сибирский онкологический журнал.** – 2009. – № 2. – С. 5-9.
29. Пути совершенствования дифференциальной диагностики очагово-инфильтративных поражений легких / Н.Ю. Демьяненко, Е.Л. Мишустина, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Н.Г. Кривоногов // **Актуальные вопросы медицинского обеспечения войск, подготовки и усовершенствования военно-медицинских кадров. Материалы научно-практических конференций профессорско-преподавательского состава ТВМедИ 2008-2009 гг. Выпуск XI.** – Томск, 2009. – С. 47-49.
30. Пролонгированная торакальная эпидуральная анальгезия как метод профилактики пульмональных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных раком легкого / С.В. Авдеев, Е.Л. Дубоделов, С.В. Тропин, В.А. Стреж, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, А.В. Пак // **Вестник интенсивной терапии.** – 2009. – № 5. – С. 45-47.
31. Scintigraphic parameters in differential diagnostics of community acquired pneumonia and lung cancer / Y.B. Lishmanov, N.G. Krivonogov, N.Yu. Dem'yanenko, T.S. Ageeva, A.V. Dubodelova, E.L. Mishustina, S.P. Mishustin, S.V. Avdeev, A.A. Zav'yalov, E.L. Dubodelov // **European Respiratory Journal.** – 2009. – Vol. 34. – Suppl. 53. – Abstract N P2636.

32. Индикация альвеолярно-капиллярной проницаемости для раннего распознавания нозологической принадлежности легочного инфильтрата / Т.С. Агеева, Н.Г. Кривоногов, Ф.Ф. Тетенев, Е.Л. Мишустина, С.П. Мишустин, А.В. Дубоделова // Вестник Современной Клинической Медицины. – 2010. – Т. 3. – Прил. 1. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы в терапевтической практике» с международным участием. – С. 4.
33. Indication of the state of alveolar-capillary permeability for early diagnosis of nosologies in the case of upper lobe pulmonary infiltration / T.S. Ageeva, E.L. Mishustina, A.V. Dubodelova, S.P. Mishustin, N.G. Krivonogov, F.F. Tetenev // European Respiratory Society. – 2010. – Vol. 36. – Suppl. 54. – Abstract N P1039.
34. Изменения неэластического сопротивления легких и альвеолярно-капиллярной проницаемости по регионам легких при внебольничной пневмонии / Ф.Ф. Тетенев, Т.С. Агеева, А.Ю. Диш, А.В. Дубоделова, Н.Г. Кривоногов // Сборник материалов V Национального конгресса терапевтов. – М., 2010. – С. 229-230.
35. Сравнительный анализ неэластического сопротивления легких и альвеолярно-капиллярной проницаемости по регионам легких при внебольничных пневмониях / Ф.Ф. Тетенев, Т.Н. Бодрова, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Н.Г. Кривоногов, А.Ю. Диш, А.В. Левченко, В.В. Ларченко, А.В. Дубаков // Материалы XVI Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность». – Томск: Изд-во ТПУ, 2010. – С. 244-246.
36. Изменения сцинтиграфических показателей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: материалы к Казанской школе терапевтов, посвященной 235-летию со дня рождения М.Я. Мудрова / Н.Г. Кривоногов, Ю.Б. Лишманов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова // Практическая медицина. – 2011. – № 50. – С. 85.
37. Вентиляционно-перфузионная пульмоноскintiграфия в дифференциальной диагностике инфильтративного туберкулеза легких и периферического рака легкого при верхнедолевой локализации процесса / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова [Текст] // **Сибирский медицинский журнал** – Иркутск, 2011. – № 4. – С. 69-72.
38. Совершенствование диагностики тромбоэмболии дистальных ветвей легочной артерии / Т.С. Агеева, Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Ф.Ф. Тетенев, А.В. Дубоделова, К.В. Завадовский // Материалы первой международной конференции «Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий». – Томск: Скан, 2011. – С. 58-60.
39. Радионуклидная оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости для дифференциальной диагностики легочного инфильтрата / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Е.Л. Мишустина, Н.Ю. Демьяненко, С.П. Мишустин [Текст] // **Пульмонология**. – 2011. – № 2. – С. 60-63.

40. Характеристика и природа изменения тканевого неэластического сопротивления по регионам легких при внебольничной пневмонии / Т.С. Агеева, Ф.Ф. Тетенев, Н.Г. Кривоногов, А.В. Дубоделова, А.В. Левченко, В.В. Ларченко [Текст] // **Сибирский медицинский журнал.** – 2011. – № 4. – С. 75-79.
41. Возможности преодоления сложностей дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких в общеврачебной практике / Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, Е.Л. Мишустина, А.В. Дубоделова, С.П. Мишустин // **Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом».** – СПб., 2011. – С. 203-204.
42. Нарушение вентиляции и перфузии у пациентов бронхиальной астмой / А.В. Дубоделова, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, Ф.Ф. Тетенев // **Материалы докладов XVII Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: эффективность, надежность, безопасность».** – Томск, 2011. – С. 377-379.
43. Состояние проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны при заболеваниях, протекающих с ограниченным и диффузным поражением респираторной системы / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова // **Сборник материалов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».** – М., 2012. – С. 143-144.
44. Дубоделова, А.В. Современные представления о возможностях дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких на ранних стадиях развития заболеваний [Электронный ресурс] / А.В. Дубоделова // **Современные проблемы науки и образования.** – 2012. – № 4. – PDE (141R). – URL: www.science-education.ru/104-112.
45. Нарушения вентиляции и перфузии в пораженном легком у пациентов с ограниченными инфильтративными поражениями респираторной системы / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова // **Торакальная радиология: Силлабус Международной конференции и Школы для врачей** – СПб.: Изд. «Человек и его здоровье», 2012. – С. 401-402.
46. Основные сцинтиграфические показатели у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2012. – № 5. – С. 132-135.
47. Дубоделова, А.В. Регионарные нарушения вентиляции, перфузии и альвеолярно-капиллярной проницаемости при бронхиальной астме / А.В. Дубоделова // **Материалы научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 180-летию С.П. Боткина «Таргетная терапия в клинической практике».** – Казань, 2012. – С. 21-22.
48. Альвеолярно-капиллярная проницаемость при бронхиальной астме и ХОБЛ / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Ф.Ф. Тетенев, Т.С. Агеева, А.В.

- Дубоделова // Сборник XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2012 – С. 55-56.
49. Возможности совершенствования дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с ограниченным поражением респираторной системы / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Ф.Ф. Тетенев, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова // Сборник XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2012 – С. 104.
50. Верхнедолевой легочный инфильтрат: проблемы распознавания нозологии и пути оптимизации диагностики / Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Ф.Ф. Тетенев, Е.Л. Мишустина, Н.Г. Кривоногов // Терапевтическая школа С.П. Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины. Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2012 – С. 3.
51. Сцинтиграфические особенности при бронхиальной астме / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова [Текст] // **Медицинская радиология и радиационная безопасность.** – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 54-57.
52. Способ диагностики тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии: пат. 2303950 Рос. Федерация: МПК А61В 6/00 / Н.Г. Кривоногов, Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова; патентообладатель ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. – № 2005133518/14; заяв. 31.10.2005; опубл. 10.08.2007. Бюл. № 22.
53. Способ дифференциальной диагностики острых инфекционных заболеваний легких и тромбоэмболий мелких ветвей легочной артерии: пат. 2310385 Рос. Федерация: МПК А61В 6/00, А61В 6/02 / Н.Г. Кривоногов, Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, Ф.Ф. Тетенев, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова; патентообладатель ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. – № 2005141714/14; заяв. 30.12.2005; опубл. 20.11.2007. Бюл. № 32.
54. Способ диагностики внебольничной пневмонии: пат. 2312601 Рос. Федерация: МКП А61В 6/00, А61В 10/00. / Н.Г. Кривоногов, Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, С.М. Минин, Ф.Ф. Тетенев, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, В.Ю. Даниленко; патентообладатель ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. – № 2006110280/14; заявл. 30.03.2006; опубл. 20.12.2007. Бюл. № 35.
55. Способ диагностики инфильтративного туберкулеза легких: пат. 2379057 С2 Рос. Федерации: МПК А61К 51/00 / Н.Г. Кривоногов, Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, С.М. Минин, А.Н. Панькова, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова, Е.Л. Мишустина, С.П. Мишустин; патентообладатель ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. – № 2008104452/14, заяв. 05.02.2008, опубл. 20.01.2010. Бюл. № 2.
56. Способ оценки нарушений вентиляции и перфузии в раннем послеоперационном периоде при радикальных вмешательствах на легких у онкологических больных пат. 2391910 С2 Рос. Федерации: МПК А61В 6/00 / С.В. Авдеев, А.А. Завьялов, Е.Л. Дубоделов, В.И. Чернов, И.Г. Синилкин,

- Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, Н.Ю. Демьяненко, А.В. Дубоделова, С.В. Тропин; патентообладатель ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН – № 2008125384/14, заяв. 23.06.2008, опубл. 20.06.2010. Бюл. № 17.
57. Способ дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза и периферического рака легких пат. 2396905 С2 Рос. Федерации: МПК А61В 6/00, А61В 10/00 / Н.Г. Кривоногов, Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, Т.С. Агеева, Н.Ю. Демьяненко, А.В. Дубоделова; Е.Л. Дубоделов, Е.Л. Мишустина, С.П. Мишустин; патентообладатель ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томский ВМИ Минобороны России – № 2008141218/14, заяв. 16.10.2008, опубл. 20.08.2010. Бюл. № 23.
58. Способ неинвазивной диагностики периферического рака легкого пат. 2397703 С2 Рос. Федерации: МПК А61В 6/00, А61В 10/00 / Н.Г. Кривоногов, Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, Т.С. Агеева, Н.Ю. Демьяненко, А.В. Дубоделова; Е.Л. Дубоделов; патентообладатель ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН – № 2008124758/14, заяв. 16.06.2008, опубл. 27.08.2010. Бюл. № 24.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКП	Альвеоларно-капиллярная проницаемость
АС	Аэродинамическое сопротивление легких
БА	Бронхиальная астма
ВП	Внебольничная пневмония
ИЗ	Интактная зона
ИЛ	Интактное легкое
ИТЛ	Инфильтративный туберкулез легких
ОЕЛ	Общая емкость легких
ОНС	Общее неэластическое сопротивление легких
ОНС _{вд}	Общее неэластическое сопротивление легких на вдохе
ОНС _{выд}	Общее неэластическое сопротивление легких на выдохе
ОФВ ₁	Объем форсированного выдоха за первую секунду
ПЗ	Пораженная зона
ПЛ	Пораженное легкое
ПРЛ	Периферический рак легкого
Raw	Аэродинамическое сопротивление (бронхиальное), измеренное методом общей плетизмопрессографии тела
РЛ	Рак легкого
РФП	Радиофармпрепарат
ТТ	Тканевое трение (тканевое неэластическое сопротивление легких)
ТТ _{вд}	Тканевое трение легких на вдохе
ТТ _{выд}	Тканевое трение легких на выдохе
^{99m} Tc ДТРА	99 технеций пентатех дитилен-триамин пентаацетиловая кислота

ТЭЛА	Тромбоэмболия ветвей легочной артерии
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
U/L-Q	Апикально-базальный градиент перфузии
U/L-v	Апикально-базальный градиент вентиляции
V/Q	Вентиляционно-перфузионное соотношение

Подписано в печать 05 июня 2013 г.
Усл печ. листов 2.56. Печать на ризографе
Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. 53-04-08
Заказ № 134 Тираж 100 экземпляров