

АКУСТИКА ЖИВЫХ СИСТЕМ.
БИОМЕДИЦИНСКАЯ АКУСТИКА

УДК 534.222

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ СВИСТЯЩИХ
ЗВУКОВ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА
ПРИ ДЫХАНИИ ГАЗОВЫМИ СМЕСЯМИ С РАЗНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ

© 2013 г. В. И. Коренбаум^{*,**}, М. А. Сафронова^{*}, В. В. Маркина^{**},
И. А. Почекутова^{*}, А. И. Дьяченко^{***,****}

^{*}Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН

690041 Владивосток, ул. Балтийская 43

E-mail: v-kor@poi.dvo.ru

^{**}Дальневосточный федеральный университет

690091 Владивосток, ул. Суханова 8

^{***}Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН

119991 Москва, ул. Вавилова 38

E-mail: alexander-dyachenko@yandex.ru

^{****}Институт медико-биологических проблем РАН

123007 Москва, Хорошевское шоссе 76а

Поступила в редакцию 05.03.2012 г.

Цель исследования — уточнение локализации и механизмов формирования свистов форсированного выдоха (СФВ) в бронхиальном дереве. Выполнено статистическое моделирование спектральных параметров СФВ, зарегистрированных над нижними отделами легких справа и слева и над трахеей, на выборке из 25 добровольцев, дышавших газами различной плотности. Установлено, что наиболее высокоамплитудные СФВ образуются ближе к трахее, тогда как низкоамплитудные — в более дистально расположенных уровнях бронхиального дерева. Чем меньше плотность газа, тем ближе к трахее происходит формирование среднечастотных СФВ. Для ранних высокочастотных СФВ выявлена опосредованная зависимость их пиковой частоты от числа Рейнольдса. Индуцированные турбулентным потоком вынужденные колебания и, в частности, срыв вихрей являются вероятным механизмом формирования части СФВ.

Ключевые слова: форсированный выдох, свисты, спектральное сходство, функция когерентности, пиковая частота, статистический анализ, механизмы формирования, источники, локализация

DOI: 10.7868/S032079191302007X

ВВЕДЕНИЕ

Анализ дыхательных звуков человека широко распространен в медицине для диагностики заболеваний легких [1]. Свистящими звуками — свистами — называются продолжительные дополнительные дыхательные звуки, имеющие музыкальный характер [2]. В частотной области свисты представлены узкополосным максимумом амплитуды, пиковая частота которого может сдвигаться в течение дыхательного маневра. Частотный диапазон свистов лежит в пределах 80–2000 Гц. Форсированный выдох (ФВ) — это дыхательный маневр, представляющий собой резкий и полный выдох из положения максимального вдоха. ФВ широко используется в качестве функциональной нагрузки при тестировании дыхательной системы человека и часто сопровождается свистящими звуками, которые получили название свистов форсированного выдоха (СФВ) [3]. СФВ активно исследуются в

целях диагностики таких распространенных респираторных заболеваний как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких [4–6]. Однако их происхождение (локализация и механизмы формирования) остается не вполне ясным даже у здоровых обследуемых.

В серии работ Gaviely и Grotberg с соавторами [7–9] были рассмотрены биомеханические аспекты формирования свистов вообще. Выделяют 5 возможных моделей продуцирования свистов: 1) обусловленный турбулентностью резонатор стенок дыхательных путей (ДП), 2) обусловленный турбулентностью резонатор Гельмгольца, 3) акустически стимулированный звук вихрей, 4) обусловленный срывом вихрей резонатор стенок ДП, 5) динамический флаттер [7]. Была разработана математическая модель динамического флаттера [8, 9]. В соответствии с этими моделями при некоторой критической скорости в предвари-

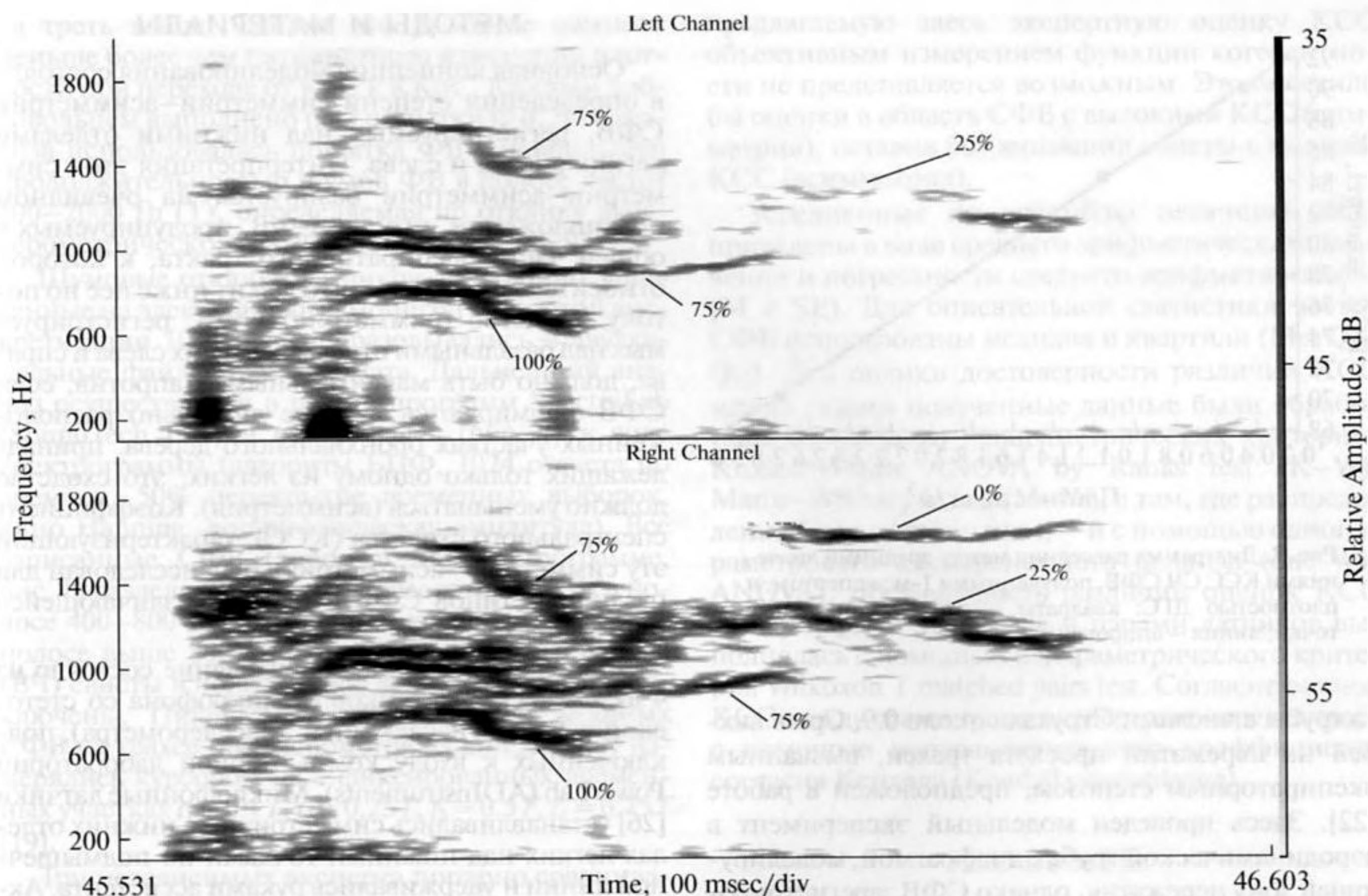


Рис. 1. Спектрограмма и иллюстрация оценки КСС СФВ, зарегистрированных слева (верхняя диаграмма) и справа (нижняя диаграмма) в нижних областях легких: 100% – полное сходство; 75% – СФВ незначительно различаются по форме дорожки, протяженности и/или значению амплитуды; 50% – СФВ значительно не совпадают по форме, протяженности и/или значению амплитуды; 25% – СФВ сильно различаются по указанным выше параметрам; 10% – СФВ в одном из каналов просматривался нечетко, без явного начала и конца и с маленькой амплитудой; 0% – СФВ виден только в одном из каналов.

тельно уплощенной трубе наблюдается установление симметричных автоколебаний стенок. Впрочем, согласно теоретическим результатам [10] флаттер, скорее, представляет вынужденные колебания, чем автоколебания.

В отношении СФВ динамический флаттер предположен основным механизмом [11]. Для проверки этого предположения в работе [12] записывали трахеальные СФВ в газах с различной плотностью у пяти здоровых взрослых обследуемых [12]. Было установлено, что плотность газа не влияет на частоту СФВ, и этот результат истолкован в качестве доказательства модели динамического флаттера как автоколебательного процесса. Однако хотя описанные экспериментальные исследования согласуются с моделью динамического флаттера, авторы работ [7, 13, 14] полностью не исключают и механизм срыва вихрей в области пережатия просвета ДП в качестве возможного объяснения СФВ.

Действительно, были предложены конкурирующие модели формирования СФВ в результате

срыва вихрей на бифуркациях бронхиального дерева. Schroter and Sudlow [15] наблюдали турбулентные вихри на ветвлениях стеклянной модели бронхиального дерева. Hardin and Patterson [16] разработали теорию срыва вихрей на бифуркациях бронхиального дерева с числом Струхала около 0.3. Нами [17–19] развита эмпирическая модель, согласно которой СФВ генерируются не самими вихрями, а колебаниями кромки сочленения ДП в месте ветвления, вызванными переменными силами, возникающими при сходе вихрей при числе Струхала ($K \approx 0.2$). Мы также сравнили [20] предсказания модели [16] ($K \approx 0.3$) и Струхала [17–19] ($K \approx 0.2$) на выборке здоровых обследуемых и обнаружили, что согласно первой модели в формирование СФВ вовлекаются более центрально расположенные ДП, включая бифуркации трахеи и главных бронхов.

Был также предложен альтернативный кластер моделей срыва вихрей в окрестностях трахеи. В работе [21] разработана численная модель, описывающая срыв вихрей на участке уменьшения просве-

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

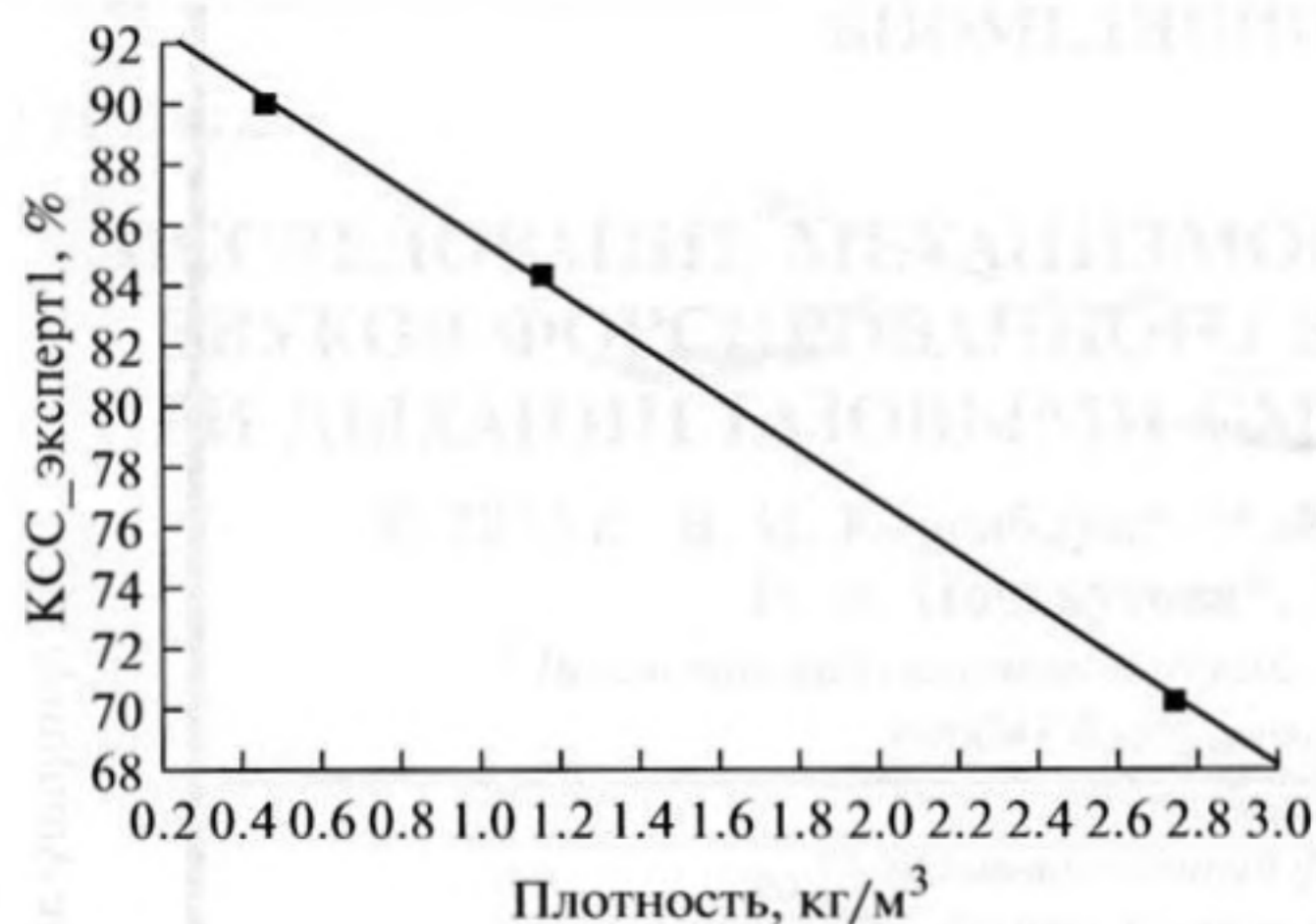


Рис. 2. Диаграмма рассеяния между средними значениями КСС СЧ СФВ, полученными 1-м экспертом, и плотностью ДГС: квадраты — экспериментальные точки, линия — аппроксимация (1).

та трубы с числами Струхалия около 0.9. Срыв вихрей на пережатии просвета трахеи, вызванным экспираторным стенозом, предположен в работе [22]. Здесь проведен модельный эксперимент в аэродинамической трубе с диафрагмой, моделирующей зону пережатия, однако СФВ зарегистрированы не были. В работе [23] предполагается срыв вихрей на голосовых складках. В работе [24] предполагается возможность срыва вихрей на ребрах жесткости, обусловленных хрящевым скелетом трахеи.

Таким образом, моделей много, однако исчерпывающей ясности с механизмами формирования СФВ так и не достигнуто. Столь же противоречивая ситуация и с локализацией источников СФВ. Это и крупные бронхи [3], и бронхиальное дерево в широком диапазоне генераций [16, 19], и трахея [14, 21–25].

Цель исследования заключается в уточнении локализации источников СВФ в бронхиальном дереве при варьировании физических характеристик используемых для дыхания газовых смесей и попытке на этой основе углубить понимание механизмов формирования СФВ у здоровых лиц.

Основная концепция моделирования состояла в определении степени симметрии—асимметрии СФВ, регистрируемых над нижними отделами легких справа и слева. Интерпретация этой симметрии—асимметрии базируется на очевидном предположении, что для СФВ, продуцируемых в общей части респираторного тракта, к которой относится трахея и все, что лежит ниже нее по потоку, сходство (симметрия) СФВ, регистрируемых над базальными отделами легких слева и справа, должно быть максимальным. Напротив, если СФВ формируются в более дистально расположенных участках бронхиального дерева, принадлежащих только одному из легких, это сходство должно уменьшаться (асимметрия). Коэффициент спектрального сходства (КСС), характеризующий эту симметрию—асимметрию, был исследован для различных типов СФВ и газов с различающейся плотностью.

Экспериментальное оборудование состояло из 4 акустических датчиков (2 микрофона со стетоскопическими насадками и 2 акселерометра), подключенных к входу компьютерной лаборатории PowerLab (ADInstruments). Микрофонные датчики [26] устанавливались симметрично в нижних отделах легких над нижними точками по подмышечной линии и удерживались руками ассистента. Акселерометрические датчики [27, 28] крепились на двухсторонней липкой ленте: первый — над трахеей в области цервикальной ямки, второй — над базальной областью грудной клетки под углом правой лопатки.

Исследуемая выборка состояла из 25 здоровых добровольцев (19 мужчин, 6 женщин), в возрасте 22–60 лет. Добровольцы выполняли маневр ФВ при вдыхании комнатного воздуха (*a*), кислородно-гелиевой смеси (КГС-*h*) и кислородно-криптоновой смеси (ККрС-*k*). Перед измерительным маневром осуществлялась промывка дыхательной системы соответствующей дыхательной газовой смесью (ДГС), чтобы обеспечить режим насыщения ею легких. Выдохи осуществлялись в окружающую среду, тогда как вдохи — из мешка с соответствующей ДГС [29]. На нос накладывался носовой зажим. Основной переменной была плотность ДГС (табл. 1). Модули адиабатического объемного сжатия ДГС близки. Динамические вязкости воздуха и КГС весьма близки, а у ККрС — примерно

Таблица 1. Физические характеристики ДГС (при температуре 37°C)

ДГС	Плотность, кг/м ³	Модуль адиабатического объемного сжатия, атм ⁻¹	Динамическая вязкость, Н · с · м ⁻²
<i>h</i> (25% O ₂)	0.46	0.634	1958.39 × 10 ⁻⁸
<i>a</i> (21% O ₂)	1.15	0.718	1858.93 × 10 ⁻⁸
<i>k</i> (21% O ₂)	2.74	0.630	2583.62 × 10 ⁻⁸

на треть выше. Однако это различие намного меньше более чем пятикратного изменения плотности при переходе от КГС к ККрС. Каждым добровольцем выполнено по 3 попытки ФВ. Для анализа использовалась попытка ФВ с наибольшей продолжительностью шумов ФВ в полосе частот 200–2000 Гц (Т), определяемая по отклику акселерометрического датчика, над трахеей [29].

Шумовые отклики датчиков, синхронно записанные на электронный самописец с частотой дискретизации 10 кГц, преобразовывались в двухканальные файлы Wave формата. Дальнейший анализ осуществлялся в пакете программ SpectraLab (SoundTech Inc.) и отображался (рис. 1) в виде спектрограммы (алгоритм БПФ, 1024 отсчета по времени, 50% перекрытие временных выборок, окно Hanning, логарифмическая амплитуда). Все записанные СФВ (дорожки на спектрограмме, рис. 1) разделялись на среднечастотные (СЧ) в полосе 400–800 Гц, ранние высокочастотные (ВЧ) в полосе выше 800 Гц и поздние высокочастотные (ВЧ) свисты в полосе выше 800 Гц. Гармоники исключены. Пиковые частоты наиболее мощных СФВ на трахее (акселерометрический датчик) измерялись курсором на 4 фиксированных временных участках $t_1 = 0.1T$, $t_2 = 0.25T$, $t_3 = 0.5T$, $t_4 = 0.75T$ [19].

Три независимых эксперта попарно сравнивали между собой свисты, зарегистрированные слева и справа в нижних областях легких акустическими датчиками на основе электретных микрофонов со стетоскопическими насадками (рис. 1), а также над трахеей и правой нижней областью легких, зарегистрированные акселерометрами. Экспертами категориально оценивался показатель спектрального сходства СФВ (КСС) между указанными парами каналов. Максимальная величина КСС (100%) присваивалась СФВ, имеющим одинаковую форму дорожек на спектрограмме, находящимся на одинаковых частотах, с одинаковой продолжительностью по времени и примерно с одинаковой амплитудой. Чем больше различались данные параметры, тем меньшим принималось значение КСС (рис. 1). Первый эксперт оценивал КСС только между наиболее высокоамплитудными СФВ, из лежавших в пределах динамического диапазона – 35 дБ от максимума амплитуды спектрограммы. Вторым и третьим эксперты оценивали КСС между всеми СФВ, амплитуды которых находились в пределах этого динамического диапазона.

Дополнительный анализ функции когерентности откликов акустических датчиков над нижними симметричными отделами легких во временном интервале наблюдения СФВ выявил, что высокие значения КСС соответствуют высоким уровням функции когерентности сигналов. Однако такое явное соответствие наблюдается только для высоких величин КСС, поэтому заменить

предлагаемую здесь экспертную оценку КСС объективным измерением функции когерентности не представляется возможным. Это сместило бы оценки в область СФВ с высокими КСС (симметрия), оставив без внимания свисты с малыми КСС (асимметрия).

Усредненные по ансамблю величины КСС приведены в виде среднего арифметического значения и погрешности среднего арифметического ($M \pm SE$). Для описательной статистики частот СФВ использованы медиана и квартили (Me ; Q_{25} ; Q_{75}). Для оценки достоверности различий КСС между газами полученные данные были обработаны с помощью непараметрических критериев Kruskal–Wallis ANOVA by Ranks test (K–W), Mann–Whitney U test (M–W), а там, где распределение было нормальным, – и с помощью однопараметрического дисперсионного анализа (one way ANOVA). Достоверность различий оценок КСС между парами экспертов и парами датчиков выполнялась с помощью непараметрического критерия Wilcoxon T matched pairs test. Согласие оценок КСС между всеми тремя экспертами определялось с помощью непараметрического коэффициента согласия Кендала (Kendall concordance).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты осреднения КСС по ансамблю исследуемой выборки для датчиков, размещаемых симметрично над нижними долями правого и левого легких, приведены в табл. 2. Внутриэкспертный разброс оценок, судя по приведенным значениям SE, вполне приемлем для среднечастотных и ранних высокочастотных СФВ (в пределах 10% от среднего значения КСС). И только для поздних высокочастотных СФВ внутриэкспертный разброс становится большим, достигая 50% от среднего значения КСС. Любопытно также довольно высокое межэкспертное согласие по коэффициенту Кендала, составляющее, за исключением среднечастотных СФВ в воздухе, не менее 0.64. Величины КСС, полученные 1-м экспертом, для всех типов СФВ значимо выше, чем полученные вторым или третьим экспертами ($p < 0.0001$). Для симметричных нижних долей левого и правого легких (табл. 2) усредненные по ансамблю величины КСС, полученные первым и, особенно, вторым и третьим экспертами существенно ниже 100% (в пределах оценки $2 \cdot SE$).

Статистическая обработка с помощью непараметрического критерия Kruskal–Wallis ANOVA by Ranks test выявила, что для наиболее высокоамплитудных среднечастотных СФВ (1-й эксперт) величины КСС существенно изменяются в зависимости от ДГС. Аналогичные различия в ДГС обнаруживаются и для 2-го и 3-го экспертов. Правда, для 2-го эксперта статистическая значимость межгазовых различий ($p = 0.063$) немного

Таблица 2. Усредненные по ансамблю величины КСС ($M \pm SE$), %, над нижними долями правого и левого легких (число свистов), коэффициент согласия межэкспертных оценок Кендала и значимость различий КСС в исследуемых ДГС

ДГС	1-й эксперт			2-й эксперт			3-й эксперт			Коэффициент Кендала		
	СЧ	Ранние ВЧ	Поздние ВЧ	СЧ	Ранние ВЧ	Поздние ВЧ	СЧ	Ранние ВЧ	Поздние ВЧ	СЧ	Ранние ВЧ	Поздние ВЧ
<i>h</i>	90.0 ± 5.2 (20)	79.5 ± 5.3 (22)	88.9 ± 2.4 (21)	60.2 ± 5.9 (23)	50.7 ± 3.8 (25)	31.6 ± 10.1 (8)	58.4 ± 5.5 (19)	45.3 ± 3.6 (25)	30.3 ± 10.0 (8)	0.8	0.65	0.93
<i>a</i>	84.4 ± 4.9 (16)	89.6 ± 2.5 (24)	83.1 ± 3.7 (22)	55.3 ± 4.6 (20)	56.3 ± 2.6 (25)	25 ± 10.4 (4)	52.8 ± 5.3 (20)	52.5 ± 2.3 (25)	17.7 ± 8.4 (5)	0.39	0.82	0.64
<i>k</i>	70.3 ± 6.9 (16)	90.9 ± 2.4 (22)	83.9 ± 3.4 (21)	43.5 ± 5.0 (17)	48.5 ± 3.3 (24)	27.5 ± 18.0 (4)	40 ± 5.2 (17)	47.5 ± 3.2 (25)	30 ± 15.3 (3)	0.86	0.77	0.75
K-W, <i>p</i>	0.010	0.362	0.486	0.063	0.297	0.911	0.028	0.223	0.658			
M-W, <i>p</i> (<i>h-k</i>)	0.006	0.239	0.356	0.032	0.613	0.808	0.010	0.686	1.0			

Таблица 3. Усредненные по ансамблю величины КСС ($M \pm SE$), %, над трахеей и нижней долей правого легкого (число свистов), коэффициент согласия межэкспертных оценок Кендала и значимость различий КСС в исследуемых ДГС

ДГС	1-й эксперт			2-й эксперт			3-й эксперт			Коэффициент Кендала		
	СЧ	Ранние ВЧ	Поздние ВЧ	СЧ	Ранние ВЧ	Поздние ВЧ	СЧ	Ранние ВЧ	Поздние ВЧ	СЧ	Ранние ВЧ	Поздние ВЧ
<i>h</i>	36 ± 8.8 (21)	11.1 ± 4.5 (24)	12.4 ± 5.5 (20)	24.7 ± 5.7 (19)	22.9 ± 3.0 (24)	6 ± 4.3 (10)	36.2 ± 7.2 (16)	22 ± 2.4 (25)	6 ± 4.1 (10)	0.07	0.24	0.54
<i>a</i>	55.2 ± ± 11.6 (14)	16.2 ± 4.3 (23)	14.7 ± 4.8 (21)	34.2 ± 7.0 (19)	25.3 ± 3.4 (25)	6.9 ± 6.9 (8)	32.4 ± 7.3 (17)	24.9 ± 3.1 (25)	6.3 ± 6.3 (8)	0.1	0.11	0.08
<i>k</i>	32.1 ± 9.4 (19)	11.2 ± 5.6 (21)	12 ± 6.1 (23)	25.6 ± 6.7 (19)	17.1 ± 2.4 (25)	3.8 ± 2.5 (10)	29.1 ± 7.3 (16)	19.1 ± 2.7 (25)	2.4 ± 2.4 (7)	0.002	0.28	0.27
K-W, <i>p</i>	0.277	0.130	0.364	0.582	0.144	0.948	0.816	0.273	0.908			
M-W, <i>p</i> (<i>h-k</i>)	0.688	0.813	0.221	0.908	0.084	0.912	0.564	0.147	0.813			

не достигает 5% порога. Тем не менее, парное сравнение КСС в ДГС с наименьшей (*h*) и наибольшей плотностями (*k*) с помощью критерия Mann-Whitney U test выявляет статистически значимые различия для всех трех экспертов.

Построение диаграммы рассеяния между средними значениями КСС СЧ СФВ и плотностью ДГС для данных 1-го эксперта (рис. 2) выявляет высоко статистически значимую (приближающуюся к функциональной зависимости) обратную линейную зависимость (1) между этими параметрами. Аналогичные результаты наблюдаются и для 2-го эксперта – зависимость (2) и для 3-го эксперта – зависимость (3).

Первый эксперт:

$$KCC = 94.15 - 8.68\rho, r^2 = 0.9996, p = 0.0128; \quad (1)$$

Второй эксперт:

$$KCC = 63.65 - 7.34\rho, r^2 = 0.9999, p = 0.0064; \quad (2)$$

Третий эксперт:

$$KCC = 62.1 - 8.07\rho, r^2 = 1.0000, p = 0.0012. \quad (3)$$

Описательная статистика данных по КСС для акустических датчиков, размещаемых над трахеей и в правой подлопаточной области, приведена в табл. 3.

Заметим, что здесь величины внутриэкспертной вариабельности значительно выше, чем в табл. 2. Еще хуже, что межэкспертного согласия оценок практически нет. Не удивительно, что в этих условиях никаких статистически значимых различий по ДГС не наблюдается. Единственная информация, которую можно вынести из этой таблицы, – это то, что значения КСС в ней, в целом, для одноименных СФВ намного ниже, чем в

Таблица 4. Описательная статистика (Me ; Q_{25} ; Q_{75}) пиковых частот (Гц) наиболее высокоамплитудных СФВ на трахее (число свистов) в различные моменты времени (t_1-t_4) и значимость различий между ДГС

ДГС	СФВ	$t_1 = 0.1T$	$t_2 = 0.25T$	$t_3 = 0.5T$	$t_4 = 0.75T$
h	СЧ	665; 543; 713 (12)	598; 425; 690 (16)	633; 475; 764 (15)	613; 366; 833 (6)
h	ВЧ ранний	1492; 1413; 1625 (7)	1532; 1446; 1721 (11)	1543; 1408; 1706 (6)	—
h	ВЧ поздний	—	—	1105; 924; 1623 (9)	885; 716; 1177 (10)
a	СЧ	407; 251; 499 (10)	600; 361; 745 (11)	664; 435; 805 (7)	583; 397; 733 (3)
a	ВЧ ранний	1334; 1012; 1690 (14)	1198; 1010; 1723 (19)	1205; 1122; 1742 (7)	—
a	ВЧ поздний	—	—	1027; 918; 1388 (8)	972; 857; 1060 (9)
k	СЧ	635; 559; 716 (15)	670; 641; 731 (16)	652; 521; 829 (7)	—
k	ВЧ ранний	1148; 1065; 1485 (10)	1122; 922; 1492 (10)	1401; 1006; 1797 (4)	—
k	ВЧ поздний	—	—	1060; 829; 1084 (6)	852; 812; 924 (5)
	К–W, p СЧ	0.066 (F test $p = 0.02$)	0.142	0.907	—
	К–W, p ВЧ ранний	0.327	0.102 (F test $p = 0.093$)	0.834	—
	К–W, p ВЧ поздний	—	—	0.775	0.500
	М–W, $p(h-k)$ СЧ	0.829	0.073	0.731	—
	М–W, $p(h-a)$ СЧ	0.043	0.827	0.783	1.0
	М–W, $p(a-k)$ СЧ	0.041	0.134	1.0	—
	М–W, $p(h-k)$ ВЧ ранний	0.043	0.043	0.762	—
	М–W, $p(h-k)$ ВЧ поздний	—	—	0.689	0.953

табл. 2. Действительно, сравнение с помощью непараметрического критерия Wilcoxon T matched pairs test величин КСС (без учета газов), оцененных одними и теми же экспертами в табл. 2 и 3, свидетельствует о статистической значимости различий ($p < 0.001$) для всех случаев, кроме оценок поздних ВЧ СФВ у эксперта 3.

Описательная статистика пиковых частот наиболее высокоамплитудных СФВ (1-й эксперт) для моментов времени t_1-t_4 на трахее приведена в

табл. 4. Также здесь указаны результаты оценки значимости различий пиковых частот в различных ДГС. Только для СЧ СФВ в момент времени t_1 пиковые частоты различаются статистически значимо для всех трех ДГС. Вид этой зависимости имеет V-образный характер по отношению к плотности ДГС. Причем частоты СФВ в воздухе разнятся значимо с КГС и ККрС, но в паре КГС и ККрС – существенно не различаются. Что касается пиковых частот ранних ВЧ СФВ, то

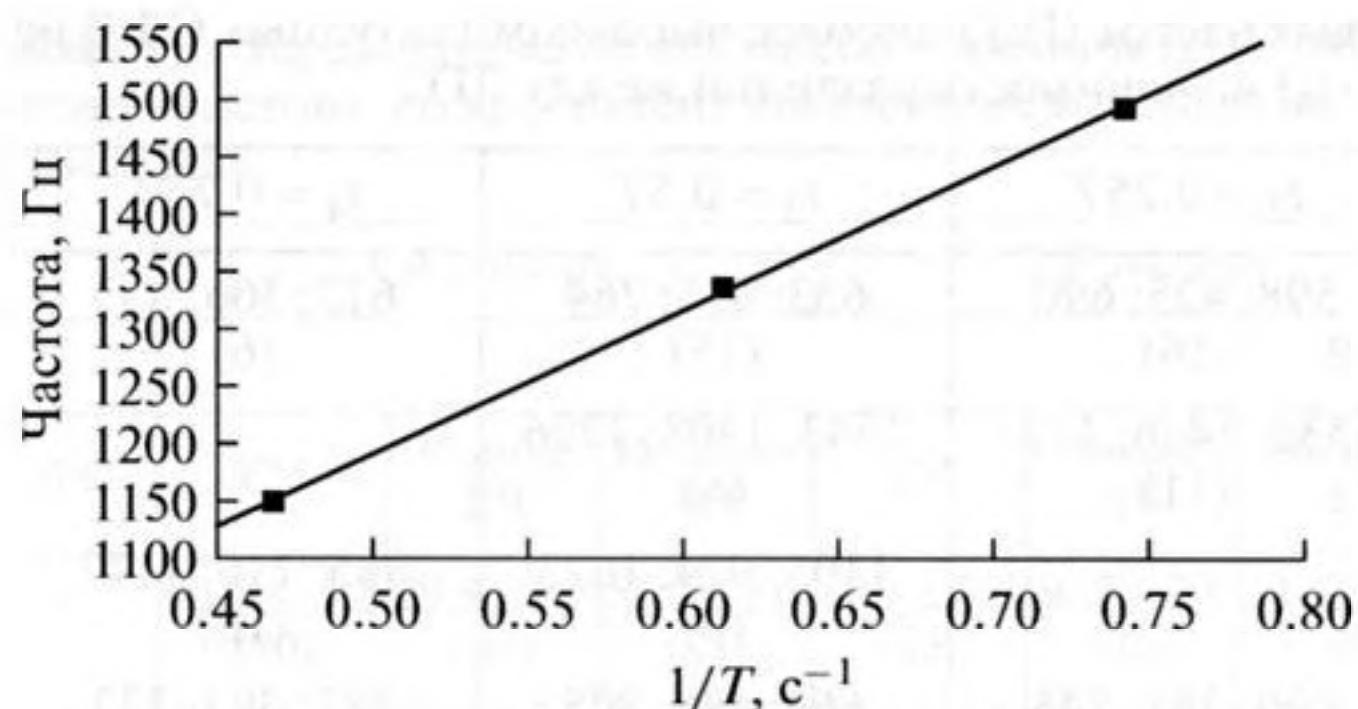


Рис. 3. Диаграмма рассеяния между медианами пиковой частоты ранних ВЧ СФВ над трахеей и медианами обратной продолжительности трахеальных шумов ФВ в момент времени t_1 : квадраты — экспериментальные точки, линия — аппроксимация (4).

для момента времени t_1 различия между всеми тремя ДГС недостоверны, а для момента времени t_2 — малозначимы ($p < 0.1$). Однако в обоих случаях статистически существенны различия по пиковой частоте между газами с минимальной (h) и максимальной (k) плотностями.

При анализе зависимости медиан пиковой частоты от ДГС были исследованы такие параметры газов, как плотность, динамическая и кинематическая вязкости, а также использованы медианные значения продолжительности трахеальных шумов ФВ, полученные для той же выборки ранее [29]. Последний параметр, согласно [30], характеризует сопротивление дыхательных путей, а следовательно, обратно пропорционален средней объемной скорости потока. В результате анализа диаграмм рассеяния пиковых частот по отношению к указанным параметрам было установлено, что наилучшим образом линейно аппроксимируются зависимости (4), (5), показанные на рис. 3, 4.

$$f_2(t_1) = 562.87 + 1254.1/T, r^2 = 0.9997, p = 0.0116; \quad (4)$$

$$f_2(t_2) = 1001.14 + 12448280.1v, r^2 = 0.9997, p = 0.0117. \quad (5)$$

ОБСУЖДЕНИЕ

Как упоминалось выше, основная концепция моделирования состояла в определении степени симметрии—асимметрии СФВ, регистрируемых над нижними отделами легких справа и слева. Интерпретация симметрии—асимметрии базируется на предположении, что для СФВ, продуцируемых в общей части респираторного тракта (трахея и все, что ниже ее по потоку), сходство (симметрия) СФВ, регистрируемых над базальными отделами легких слева и справа, должно быть максимальным (около 100%). Это предположение основывается на гипотезе о том, что СФВ распространяются по просвету бронхиального дерева, т.е. посредством воздушного или воздуш-



Рис. 4. Диаграмма рассеяния между медианами пиковой частоты ранних ВЧ СФВ над трахеей и кинематической вязкостью в момент времени t_2 : квадраты — экспериментальные точки, линия — аппроксимация (5).

но-структурного механизма проведения. Действительно, согласно данным работ [28, 31], для исследуемого диапазона частот выше 400 Гц этот механизм проведения доминирует, а чисто структурное проведение может не учитываться. Таким образом, предлагаемые интерпретации величин КСС акустически обоснованы.

Два различных типа акустических датчиков (микрофонные и акселерометрические), использованных в эксперименте, имеют различные частотные особенности. Поэтому их отклики не могут сравниваться друг с другом прямо. Однако величины КСС, полученные в парах однотипных датчиков, можно анализировать, не опасаясь смещения оценок. Величины КСС СФВ (табл. 2) для левой, правой нижних долей легких (пара микрофонных акустических датчиков), полученные 2-м и 3-м экспертами для всех СФВ в пределах динамического диапазона 35 дБ, не превышают 60%, что с учетом наблюдаемой внутриэкспертной вариабельности оценок существенно ниже 100%. В соответствии с основной концепцией исследования отсюда следует участие в формировании СФВ не только трахеи, но и более дистальных отделов бронхиального дерева. Величины КСС для наиболее высокоамплитудных СФВ, полученные 1-м экспертом, оказываются существенно выше и, соответственно, ближе к 100%. Следовательно, более высокоамплитудные СФВ формируются ближе к трахее, чем низкоамплитудные СФВ.

Проанализируем теперь зависимости величин КСС от ДГС. Следует заметить, что СФВ регистрируются не у всех обследуемых, а только у части из них (см. цифры в скобках в табл. 2—4). Этот факт отмечался и ранее. Так, в работе [11] было установлено, что СФВ представляют собой мани-

фестацию ограничения потока при ФВ, однако обратное утверждение не справедливо. В этом факте нет ничего удивительного, т.к. формирование СФВ связано с индивидуальными особенностями анатомии дыхательной системы человека (например, индивидуальным соотношением между объемом паренхимы легких и калибром проводящих ДП [32]), возможностью варьирования обследуемым в некоторых пределах усилий и объемных скоростей потока при выполнении маневра, и потому носит до некоторой степени стохастический характер. Однако такая стохастичность появления СФВ в различных ДГС накладывает определенные ограничения на методы статистической обработки полученных результатов. Невозможным оказывается использование статистических тестов оценки достоверности различий в связанных выборках (предполагающих наличие результатов у всех обследуемых при воздействии анализируемого фактора) т.к. это привело бы к утере довольно весомой части данных. Поэтому для сравнения величин КСС в разных газах мы использовали статистические тесты для независимых выборок: Kruskal–Wallis ANOVA by Ranks test и Mann–Whitney U test.

Согласно результатам этих тестов, имеются существенные межгазовые различия для КСС среднечастотных СФВ применительно к оценкам всех трех экспертов (табл. 2). В соответствии с данными этой таблицы наиболее высокоамплитудные среднечастотные СФВ в КГС (h) формируются в окрестностях трахеи ($\text{КСС} = 90 \pm 5.2\%$), тогда как в воздухе (a) $\text{КСС} = 84.4 \pm 4.9\%$, и это выглядит так, как будто в формирование СЧ СФВ включается следующая генерация бронхиального дерева (главные бронхи). Далее в ККрС (k) наблюдается еще большее падение $\text{КСС} = 70.3 \pm 6.9$, позволяющее предположить вовлечение в процесс продуцирования СЧ СФВ не только трахеи и главных бронхов, но и следующей генерации бронхиального дерева (долевые бронхи). Интересно, что картина для воздуха весьма близка к предсказаниям расширенной модели [16], рассмотренным в [20], которые предполагают срыв вихрей на бифуркациях трахеи и главных бронхов в качестве основного механизма формирования наиболее высокоамплитудных СЧ СФВ. Аналогично величины КСС других двух экспертов, хотя и существенно меньшие, чем у 1-го эксперта, максимальны в КГС (h), минимальны в ККрС (k), а в воздухе (a) занимают промежуточное положение.

Будучи построенными в виде диаграмм рассеяния “КСС–плотность ДГС” (рис. 2), средние значения КСС демонстрируют почти функциональную обратную линейную зависимость от плотности ДГС, описываемую выражениями (1)–(3). В соответствии с основной концепцией исследования эта устойчиво наблюдаемая для оценок всех экспертов зависимость означает, что чем меньше

плотность ДГС, тем ближе к трахее происходит формирование СЧ СФВ. И, наоборот, чем больше плотность ДГС, тем более дистально расположенные уровни бронхиального дерева оказываются вовлеченными в продуцирование СЧ СФВ. Напротив, для высокочастотных СФВ обоих типов никакой значимой зависимости КСС от вида ДГС и, соответственно, газовой плотности не наблюдается (табл. 2) по данным всех трех экспертов. Это может быть как следствием малого размера выборки и большей внутриэкспертной вариабельности оценок, так и признаком того, что в формировании высокочастотных и среднечастотных СФВ задействованы различные механизмы.

Теперь проанализируем пиковые частоты наиболее высокоамплитудных СФВ над трахеей (1-й эксперт), приведенные в табл. 4. Статистически значимые межгазовые различия по всем трем ДГС наблюдаются только для СЧ СФВ в момент времени t_1 . Причем вид зависимости имеет немонотонный характер, не согласующийся с изменением плотности и других физических характеристик ДГС. Такая немонотонная зависимость, видимо, отражает сложный характер взаимодействия различных механических параметров дыхательной системы человека при ФВ в условиях изменяющихся характеристик ДГС, часть из которых работает на повышение частоты, а часть — на понижение. Для пиковых частот ранних ВЧ СФВ межгазовые различия наблюдаются в моменты времени t_1 и t_2 . Анализ зависимости медиан пиковой частоты от физических характеристик газов с помощью диаграмм рассеяния позволил установить статистически значимую прямую линейную зависимость пиковой частоты от обратной продолжительности шумов, связанной со средней объемной скоростью выдыхаемого потока, в момент времени t_1 (рис. 3) и статистически значимую прямую линейную зависимость пиковой частоты от кинематической вязкости ДГС (рис. 4). Что касается СЧ СФВ и ранних ВЧ СФВ в остальные моменты времени, а также поздних ВЧ СФВ в любой момент времени, то никаких межгазовых различий по пиковым частотам не обнаруживается.

Заметим, что согласно результатам моделирования [33], момент времени t_1 у здоровых людей в воздухе (a) примерно соответствует достижению объемной скорости выдыхаемого потока МОС_{25} , а момент времени t_2 — объемной скорости МОС_{50} . И та, и другая объемные скорости обычно достигаются уже после развития максимального экспираторного потока (ПОС) и, следовательно, после установления режима ограничения потока, характерного для маневра форсированного выдоха. В отличие от других исследователей [11, 12] мы не контролировали аппаратно достижение режима ограничения потока, исходя из установленного ранее влияния потоко-измерительной системы

на характеристики трахеальных шумов ФВ [33]. Тем не менее, маневры ФВ выполнялись обследуемыми пациентами под контролем специалиста по респираторной физиологии и по внешним признакам соответствовали условиям достижения ограничения потока. Таким образом, вероятность невыполнения этого условия в выборке хотя и имеется, но достаточно мала, и не может серьезно сказаться на среднестатистических результатах, полученных по группе обследуемых в целом. Следовательно, наши данные могут быть сравнены с результатами исследования [12], где условие ограничения потока контролировалось аппаратно. В той работе не было найдено влияния газов различной плотности на пиковые частоты наиболее высокоамплитудных трахеальных СФВ в группе, состоящей из 5 здоровых добровольцев. В отличие от [12] мы обнаружили статистически значимые межгазовые различия для отдельных временных фрагментов СЧ СФВ и ранних ВЧ СФВ. Тогда как для поздних ВЧ СФВ и остальных фрагментов СЧ СФВ и ранних ВЧ СФВ наши результаты совпадают. Хотя наша измерительная процедура, в отличие от [12], была субъективной в части идентификации СФВ, однако измерение пиковых частот осуществлялось аппаратно с помощью курсора, а объем исследуемой выборки был по крайней мере вдвое больше, и сравнение пиковых частот проводилось с помощью строгих статистических критериев. Таким образом, полученные здесь результаты представляются достаточно надежными.

Что же можно сказать, исходя из полученных результатов, о возможных механизмах формирования СФВ? Результаты работы [12] по независимости пиковой частоты СФВ от плотности газа были истолкованы как доказательство модели динамического флаттера. Независимость положения источников наиболее высокоамплитудных ранних ВЧ СФВ от вида ДГС и четкая зависимость их пиковых частот в середине дыхательного маневра от кинематической вязкости и опосредовано от средней объемной скорости потока, выявленные в нашем исследовании, похоже, противоречат механическим моделям, предполагающим автоколебания стенок ДП (классический динамический флаттер). И кинематическая вязкость, и скорость потока входят в число Рейнольдса, характеризующее степень турбулентности потока. Заметим, что согласно экспериментальным оценкам [19], поток в рассматриваемых крупных дыхательных путях является турбулентным практически на всей протяженности маневра ФВ. Следовательно, индуцированные турбулентным потоком вынужденные колебания (наиболее вероятно, срыв вихрей) представляют собой более уместную гипотезу для этой части СФВ. Это заключение соответствует и картине, полученной в результате численного моделирования в [19]. Напротив, наиболее высокоамплитуд-

ные поздние ВЧ СФВ и в части положения их источников, и в отношении пиковых частот не зависят от вида ДГС. Следовательно, автоколебания стенок ДП могут быть вполне уместны для объяснения продуцирования этих СФВ. Данное заключение также согласуется с картиной, полученной в результате численного моделирования в [19].

Что касается наиболее высокоамплитудных СЧ СФВ, то явной зависимости пиковых частот от физических характеристик газа здесь не просматривается. В то же время имеется четкая зависимость локализации их источников от газовой плотности. Более того, локализация источников СЧ СФВ сдвигается к центральным отделам бронхиального дерева по мере уменьшения плотности ДГС. Поскольку максимальное шумообразование связано с максимумами сопротивления бронхиального дерева [18], этот эффект, по всей видимости, может отражать соответствующее смещение по потоку точки равного давления и связанной с ней точки пережатия (choke point), обычно ассоциируемой с ограничением потока [34] и динамическим флаттером [11]. С другой стороны, чем меньше плотность газа, тем ниже число Рейнольдса. Следовательно, выявленная зависимость может свидетельствовать о потокоиндуцированном механизме формирования этих свистов, что противоречит автоколебательной модели.

При смещении зоны формирования СФВ в область ДП большего диаметра следовало бы ожидать и снижения пиковых частот, т.к. они обратно пропорциональны диаметру и для механизма динамического флаттера, и механизма срыва вихрей [19]. Однако этого не наблюдается. Заметим, что при ФВ в разных ДГС меняется средняя скорость потока, что видно по изменению продолжительности T трахеальных шумов (рис. 3) [29], причем скорость тем больше, чем меньше плотность ДГС. Поскольку для механизма срыва вихрей, согласно закону Струхалья, пиковая частота прямо пропорциональна скорости потока и обратно пропорциональна диаметру, то возможно, что одновременное увеличение обоих этих параметров приводит к взаимной компенсации их влияния на частоту. Такая динамическая компенсация может, в частности, быть причиной немоной зависимости пиковой частоты СЧ СФВ от вида ДГС в момент времени t_1 . При автоколебательном механизме возможности компенсации изменения диаметра не просматриваются, поэтому последнее наблюдение представляет собой дополнительный аргумент к приведенным данным [19] в пользу механизма срыва вихрей. Тем не менее, более тонкие исследования необходимы для прояснения этого вопроса.

Средние значения КСС СФВ (табл. 3), зарегистрированных над трахеей и нижней долей правого легкого (пара акустических датчиков на основе

акселерометров), существенно меньше 100% для всех экспертов и всех ДГС. КСС этой пары датчиков значимо меньше, чем у датчиков установленных симметрично над базальными отделами правого и левого легких (табл. 2). Кроме того, заведомо большее количество СФВ фиксируется над трахеей, чем над базальной областью правого легкого. Такие результаты могут наблюдаться в двух случаях: (а) СФВ продуцируются ближе к трахее, чем к базальным отделам легких; (б) СФВ продуцируются в различных дистальных ветвях бронхиального дерева, а в трахее суммируются. Судя по результатам сравнения КСС над симметричными участками легких (табл. 2), вариант (а) более характерен для наиболее высокоамплитудных СФВ, тогда как вариант (б) — для всех остальных. Дополнительные исследования с большим количеством датчиков на поверхности грудной клетки необходимы, чтобы верифицировать это умозаключение.

ВЫВОДЫ

1. В формировании СФВ участвует не только трахея, но и более дистально расположенные уровни бронхиального дерева.

2. Наиболее высокоамплитудные СФВ формируются ближе к трахее, чем низкоамплитудные СФВ.

3. Чем меньше плотность дыхательной газовой смеси, тем ближе к трахее происходит формирование среднечастотных (400–800 Гц) СФВ и, наоборот, чем больше плотность дыхательной газовой смеси, тем более дистально расположенные уровни бронхиального дерева оказываются вовлеченными в продуцирование этих СФВ.

4. Для ранних высокочастотных (>800 Гц) СФВ выявлена прямая линейная зависимость пиковой частоты от обратной продолжительности трахеальных шумов, связанной со средней объемной скоростью выдыхаемого потока, и кинематической вязкости дыхательной газовой смеси.

5. Индуцированные турбулентным потоком вынужденные колебания, в частности срыв вихрей, являются наиболее вероятным механизмом формирования среднечастотных и ранних высокочастотных СФВ.

Исследования выполнены при частичной поддержке программы Президиума РАН “Фундаментальные науки — медицине” и НИР “Современные проблемы вещественного и комплексного анализа, алгебры и математической физики” в рамках ФЦП “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.” по лоту № 2012-1.1-12-000-1003 “Поддержка научных исследований, проводимых коллективами научно-образовательных центров по научному направлению Математика, механика, информа-

тика в области “Математика”, шифр заявки: 2012-1.1-12-000-1003-010.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pasterkamp H., Kraman S., Wodicka G.* Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscopes // *J. Amer. Respirat. and Crit. Care Med.* 1997. V. 156. P. 974–987.
2. *Gavriely N.* Mechanisms of wheeze generation // *ILSA Proc.* Helsinki. 1992. P. 40.
3. *Kraman S.S.* The forced expiratory wheeze. Its site of origin and possible association with lung compliance // *Respiration.* 1983. V. 44. P. 189–196.
4. *Fiz J.A., Jane R., Izquierdo J., Homs A., Garcia M.A., Gomez R., Monso E., Morera J.* Analysis of forced wheezes in asthma patients // *Respiration.* 2006. V. 73. P. 55–60.
5. *Homs-Corbera A., Fiz J.A., Morera J., Jane R.* Time-frequency detection and analysis of wheezes during forced exhalation // *IEEE Trans Biomed. Eng.* 2004. V. 51. P. 182–186.
6. *Коренбаум В.И., Почекутова И.А.* Анализ трахеальных шумов форсированного выдоха человека по данным клинического эксперимента // *Акуст. журн.* 2004. Т. 50. № 5. С. 676–681.
7. *Gavriely N., Palti Y., Alroy G., Grotberg J.B.* Measurement and theory of wheezing breath sounds // *J. Appl. Physiol.* 1984. V. 57. P. 481–492.
8. *Grotberg J.B., Davis S.H.* Fluid – dynamic flapping of collapsible channel: sound generation and flow limitation // *J. Biomechanics.* 1980. V. 13. P. 219–230.
9. *Grotberg J.B., Reiss E.L.* Subsonic flutter // *J. Sound and Vibr.* 1984. V. 92. P. 349–361.
10. *Xu J., Chen Q., Min Y., Zhang Y.* A study on wheezes models // *ILSA Proceedings.* Helsinki. 1992. P. 60.
11. *Gavriely N., Kelly K.B., Groberg J.B., Loring S.H.* Forced expiratory wheezes are a manifestation of airway flow limitation // *J. Appl. Physiol.* 1987. V. 62. P. 2398–2403.
12. *Shabtai-Musih Y., Grotberg J.B., Gavriely N.* Spectral content of forced expiratory wheezes during air, He, and SF₆ breathing in normal humans // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 72. P. 629–635.
13. *Gavriely N., Shee T.R., Cugell D.W., Grotberg J.B.* Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes // *J. Appl. Physiol.* 1989. V. 66. P. 2251–2261.
14. *Beck R., Rosenhouse G., Mahagnah M.R., Chow M., Cugell D.W., Gavriely N.* Measurements and theory of normal tracheal breath sounds // *Ann. of Biomed. Eng.* 2005. V. 33. P. 1344–1351.
15. *Schroter R.C., Sudlow M.F.* Flow patterns in models of the human bronchial airways // *Resp. Physiol.* 1969. V. 7. P. 341–355.
16. *Hardin J.C., Patterson J.L.* Monitoring the state of the human airways by analysis of respiratory sound // *Acta Astron.* 1979. V. 6. P. 1137–1151.
17. *Коренбаум В.И., Кулаков Ю.В., Тагильцев А.А.* Акустические эффекты в системе дыхания человека при форсированном выдохе // *Акуст. журн.* 1997. Т. 43. № 1. С. 78–86.

18. Коренбаум В.И., Почекутова И.А. Акустико-биомеханические взаимосвязи в формировании шумов форсированного выдоха человека. Дальнаука, 2006. 148 с.
19. Коренбаум В.И., Рассказова М.А., Почекутова И.А., Фершалов Ю.Я. Механизмы шумообразования свистящих звуков, наблюдаемых при форсированном выдохе здорового человека // Акуст. журн. Вып. Медицинская акустика. 2009. Т. 55. № 4, 5. С. 516–525.
20. Korenbaum V.I., Safronova M.A., Pochekutova I.A., Dyachenko A.I. Statistical study of mechanics of human forced expiratory wheezes // IFMBE Proc. 2010. V. 31. P. 690–693.
21. Hardin J.C., Pope D.S. Sound generation by a stenosis in a pipe // J. AIAA. 1992. V. 30. P. 312–317.
22. Дьяченко А.И., Любимов Г.А., Скобелева И.М., Стронгин М.М. Обобщение математической модели легких для описания интенсивности трахеальных звуков форсированного выдоха // Изв. РАН. Механика жидкости и газа. 2011. № 1. С. 21–29.
23. Вовк И.В., Вовк О.И. О возможности физического моделирования шумов, генерируемых потоком воздуха в элементах дыхательных путей человека // Акуст. вісник. 1999. Т. 2. № 2. С. 11–25.
24. Stoneman S.A.T., Parker R., Knaevelsrud K. Human lungs and offshore gas rigs – the role of vortices in the common sound generation mechanism // ILSA Proc., Boston. 2008.
25. Harper V.P., Pasterkamp H., Kiyokawa H., Wodicka G.R. Modeling and measurement of flow effects on tracheal sounds // IEEE Trans. Biomed. Eng. 2003. V. 50. P. 1–10.
26. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А., Костив А.Е., Горовой С.В., Почекутова И.А., Бондарь Г.Н. Акустическая аппаратура для исследования дыхательных звуков человека // Приборы и техника эксперимента. 2008. Т. 51. № 2. С. 147.
27. Коренбаум В.И., Нужденко А.В., Тагильцев А.А., Костив А.Е. Исследование прохождения сложных звуковых сигналов в дыхательной системе человека // Акуст. журн. 2010. Т. 56. № 4. С. 537–544.
28. Коренбаум В.И., Дьяченко А.И., Нужденко А.В., Лопаткин Н.С., Тагильцев А.А., Костив А.Е. Прохождение сложных звуковых сигналов в дыхательной системе человека в зависимости от скорости звука в используемой газовой смеси // Акуст. журн. 2011. Т. 57. № 6. С. 854–861.
29. Дьяченко А.И., Коренбаум В.И., Шулагин Ю.А., Осипова А.А., Михайловская А.Н., Попова Ю.А., Кирьянова Е.В., Костив А.Е., Мокерова Е.С., Шин С.Н., Почекутова И.А. Влияние измененных газовых сред на акустические параметры форсированного выдоха человека // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 1. С. 92–98.
30. Korenbaum V.I., Pochekutova I.A. Regression simulation of the dependence of forced expiratory tracheal noises duration on human respiratory system biomechanical parameters // J. Biomech. 2008. V. 41. P. 63–68.
31. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А., Кулаков Ю.В. Особенности акустических явлений, наблюдаемых при аускультации легких // Акуст. журн. 2003. Т. 49. № 3. С. 376–388.
32. Почекутова И.А. Взаимосвязи дыхательных звуков и биомеханики форсированного выдоха... Дис. ... докт. мед. наук. Владивосток: ИБМ ДВО РАН, 2011.
33. Кирьянова Е.В., Почекутова И.А., Коренбаум В.И. Взаимосвязь акустических и спирографических параметров форсированного выдоха при совместной и отдельной регистрации // Сб. трудов 19 сессии РАО. М.: ГЕОС, 2007. Т. 3. С. 180–184.
34. Pedersen O.F., Brackel H.J.L., Bogaard J.M., Kerrebijn K.F. Wave-speed-determined flow limitation at peak flow in normal and asthmatic subjects // J. Appl. Physiol. 1997. V. 83. P. 1721–1732.