

Диагностика хронической обструктивной болезни легких с помощью оптико-акустического газоанализа

А.А.Буланова¹, Е.Б.Букреева¹, Ю.В.Кистенев^{1,2}, О.Ю.Никифорова²

1 – ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России: 634050, Томск, Московский тракт, 2;

2 – Институт оптики атмосферы им. В.Е.Зуева СО РАН: 634021, Россия, Томск, пл. Академика Зуева, 1

Резюме

С помощью лазерного оптико-акустического газоанализатора ILPA-1 на основе CO₂-лазера проведен анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха у здоровых добровольцев и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) разной степени тяжести. Для оценки результатов применялся метод, основанный на вычислении интегральной оценки (ИО) состояния объекта. Расчет интегральных оценок проводился в 2 спектральных диапазонах, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO₂-лазера. Установлено, что ИО состояния здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ различаются, что указывает на разный состав выдыхаемого воздуха у участников. У пациентов с ХОБЛ не было получено значимых различий между значениями ИО у мужчин и женщин. Выявлены прямая корреляция между значениями ИО состояния пациентов с ХОБЛ и форсированной жизненной емкостью легких в обоих диапазонах спектра и обратная корреляция между значениями ИО пациентов и частотой сердечных сокращений в 1-м диапазоне спектра. При дальнейшей разработке данной методики открываются перспективы получения нового метода для диагностики ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика, выдыхаемый воздух.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-45-49

Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease using opticoacoustic analysis

A.A.Bulanova¹, E.B.Bukreeva¹, Yu.V.Kistenev^{1,2}, O.Yu.Nikiforova²

1 – State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russia;

2 – Federal Institution "V.E.Zuev Institute of Optics of Atmosphere", Northern Department of Russian Academy of Medical Science: 1, Akademika Zueva ploshchad', Tomsk, 634021, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate a role of the exhaled air analysis as a simple and non-invasive diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods*. EBC samples were analyzed in 26 patients with acute exacerbation of COPD and in 19 healthy volunteers using a photoacoustic gas analyzer ILPA-1 based on CO₂ laser spectral analysis. The data obtained were used for integral estimation (IE) within two spectral ranges. *Results*. IEs of COPD patients and healthy subjects differed significantly and were not related to gender. IE values in both spectral ranges were related to forced vital capacity of COPD patients and were inversely related to the heart beat rate of COPD patients in 10P spectral range.

Conclusion. This method is useful in diagnosis of COPD including early stage of the disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, exhaled air.

Сегодня, несмотря на пропаганду здорового образа жизни, многие люди продолжают курить. Одним из самых пагубных последствий курения является развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Число людей, страдающих этой болезнью, постоянно растет. На сегодняшний день ХОБЛ остается одной из ведущих причин различных болезней и смерти не только в нашей стране, но и в мире [1, 2].

Сведения о распространенности ХОБЛ довольно сильно разнятся. Это связано с различной интерпретацией результатов обследования у пациентов различных возрастных групп и, соответственно, гипо- или гипердиагностикой ХОБЛ [1, 2]. Гипердиагностика наблюдается в основном среди пожилых пациентов, что связано с возрастным снижением вентиляционной функции легких. Среди пациентов работоспособного возраста данное заболевание, к сожалению, диагностируется довольно поздно, что

можно объяснить редкой обращаемостью к врачу и отсутствием точных диагностических маркеров болезни, особенно на ранних этапах.

Для определения действительной распространенности ХОБЛ проведено исследование, методология которого основана на современных представлениях о ХОБЛ и соответствовала рекомендациям GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease* – Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких). Таким международным исследованием стало BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease* – Бремя обструктивных заболеваний органов дыхания, 2007) [3]. По результатам BOLD распространенность ХОБЛ II стадии и выше составляет 10,1 % (11,8 % – среди мужчин и 8,5 % среди женщин соответственно) [4]. По прогнозам ведущих специалистов распространенность ХОБЛ в ближайшие десятилетия будут только расти [5]. Это связано не только с влиянием

экологических факторов окружающей среды и курением, но и с увеличением продолжительности жизни, т. к. чем дольше люди живут, тем дольше подвергаются влиянию различных факторов, приводящих к развитию данной болезни. К сожалению, на сегодняшний день курение стало пагубной привычкой не только мужчин, но и женщин, распространяется она также и среди детей. Начало курения в возрасте 7–8 лет приводит к более раннему и быстрому развитию ХОБЛ. Также раннему развитию ХОБЛ способствует курение женщины во время беременности.

Как причина летальности ХОБЛ занимает 4-е место в мире в возрастной группе старше 45 лет и является единственным заболеванием, при котором летальность продолжает расти. По данным Исследования глобального ущерба от заболеваний, к 2030-му году ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти [5].

ХОБЛ наносит большой экономический ущерб: ведь чем выше степень тяжести ХОБЛ, тем больше денежных средств необходимо на медикаменты и тем дольше работник отсутствует на рабочем месте. Согласно докладу главного пульмонолога Москвы А.С.Белевского, затраты на лечение ХОБЛ составляют $\approx 8,0$ млрд руб., большая их часть тратится на препараты первой помощи, тогда как на покупку препаратов для базисной терапии остается $< 20\%$ [6]. ХОБЛ манифестирует, как правило, у людей трудоспособного возраста (начиная с 40 лет) и приводит к их инвалидности, увеличивается и экономический ущерб от данного заболевания.

Таким образом, вопрос диагностики ХОБЛ очень актуален. Основные, наиболее информативные методы (бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, браш-биоптаты), которые используются в настоящее время, являются инвазивными и тяжело переносятся. Поэтому большое внимание уделяется разработке новых, простых и неинвазивных методов диагностики. Одним из таких методов является анализ выдыхаемого воздуха — газоанализ.

Для проведения газоанализа применяется как собственно выдыхаемый воздух, так и его конденсат. Для получения конденсата выдыхаемого воздуха необходимо большое количество воздуха (для получения 1–3 мл конденсата необходимо 10–15 мин спокойного дыхания), что не всегда возможно при обострении ХОБЛ или при тяжелом течении заболевания, кроме того, используется специальное оборудование [7]. При анализе непосредственно выдыхаемого воздуха не требуется дополнительного оборудования и пробоподготовки, а объем необходимой для анализа пробы может составлять всего несколько миллилитров, что соответствует 2–3 с спокойного дыхания.

Для анализа выдыхаемого воздуха используются как физические, так и химические методы, один из наиболее изученных — газовая хроматография. Одним из наиболее чувствительных методов газоанализа является оптико-акустический (ОА). Он применяется для анализа веществ, в спектре которых имеются линии поглощения вблизи линий генерации источника излучения. ОА-газоанализаторы

характеризуются низким пределом обнаружения, хорошим временным разрешением и достаточной селективностью. Кроме того, при применении ОА-газоанализатора используется непосредственно выдыхаемый воздух, что не требует дополнительной пробоподготовки. Широко распространены ОА-газоанализаторы на базе диодных лазеров [8]. Для достижения большей концентрационной чувствительности в качестве источника излучения могут быть использованы мощные газовые лазеры, например CO_2 - или CO -лазеры.

Для регистрации спектра поглощения пробы выдыхаемого воздуха использовался лазерный ОА-газоанализатор ILPA на основе CO_2 -лазера [9]. Были зарегистрированы сканы спектров поглощения выдыхаемого воздуха в области 9–11 мкм. Наличие в анализируемой пробе большого количества компонентов и высоких концентраций водяного пара и углекислого газа осложняет применение традиционных методов газоанализа, поэтому использовался метод, основанный на вычислении интегральной оценки состояния объекта [10].

Интегральная оценка состояния объекта применяется для анализа сложных многопараметрических систем и заключается в сопоставлении с каждым объектом некоторого числа, позволяющего количественно оценить близость исследуемого объекта к заданному множеству объектов — референтной группе. Значение интегральной оценки тем больше, чем более компактной является область, занимаемая объектами референтной группы, и чем дальше от этой области расположен исследуемый объект. Объектом в данном случае является скан спектра поглощения выдыхаемого воздуха здорового лица или пациента с ХОБЛ.

В исследование были включены мужчины и женщины, рандомизированные в 2 группы: 1-я ($n = 19$; возраст — 18–30 лет) — здоровые добровольцы без бронхолегочных и каких-либо других клинически значимых заболеваний по данным анамнеза, как курящие, так и некурящие; 2-я ($n = 26$; возраст — 30–75 лет) — пациенты с ХОБЛ II–IV стадий в период обострения (согласно спирометрическим данным). Критерии исключения из исследования — обострение какой-либо сопутствующей патологии, наличие бронхиальной астмы и отсутствие добровольного согласия пациента.

На данный момент отсутствуют достоверные данные, доказывающие влияние пола на состав выдыхаемого воздуха [11]. В ряде исследований показано, что состав выдыхаемого воздуха не меняется в зависимости от возраста [12].

Расчет интегральных оценок состояния как для пациентов групп сравнения проводился с помощью пакета программ StatSys [13] по спектрам поглощения проб выдыхаемого воздуха в 2 спектральных диапазонах, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO_2 -лазера (ИО1 и ИО2 соответственно) [14].

Сканы спектров всех пациентов с ХОБЛ ($n = 26$) были включены в референтную группу. На рис. 1

представлены значения интегральной оценки для каждого из них. По оси абсцисс отложены значения интегральной оценки ИО1, соответствующей 10P-ветви генерации, а по оси ординат — интегральная оценка ИО2, соответствующая 10R-ветви. Каждая точка на графике соответствует 1 лицу. Кроме того, рассчитаны значения интегральной оценки для всей группы пациентов в целом. На рис. 1 точки, соответствующие большинству пациентов с ХОБЛ, оказались вблизи точки, соответствующей референтной группе (с учетом разброса), т. е. у большинства пациентов данный метод позволяет диагностировать ХОБЛ. Однако точки, соответствующие нескольким пациентам, оказались за пределами области, соответствующей референтной выборке, хотя и находятся вблизи нее.

Для 2 пациентов были получены значения интегральной оценки, которые с учетом разброса отличаются от значений, соответствующих референтной группе. Причины этого требуют дальнейшего изучения. Также на рис. 1 проиллюстрировано отсутствие значимых различий между показателями интегральной оценки у мужчин и женщин с ХОБЛ, что согласуется с данными литературы [11]. Следующим этапом работы было более тщательное исследование работоспособности метода для диагностики ХОБЛ.

На рис. 2 представлено сравнение значений интегральных оценок, полученных при анализе сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых добровольцев и больных ХОБЛ.

Выявлено, что интегральные оценки состояния здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ различаются (точки на графике, соответствующие волонтерам и пациентам с ХОБЛ, пространственно разделяются). Следовательно, в выдыхаемом воздухе пациентов с ХОБЛ имеются свои особенности. Это в будущем открывает потенциальную возможность использования данного метода при скрининговой диагностике ХОБЛ.

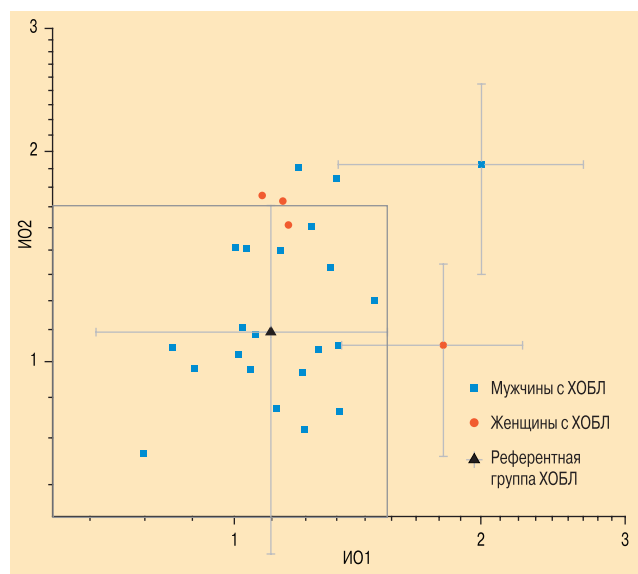


Рис. 1. Значения интегральной оценки состояния больных ХОБЛ (референтная группа — пациенты с ХОБЛ)
Fig. 1. Integral evaluation of COPD patients

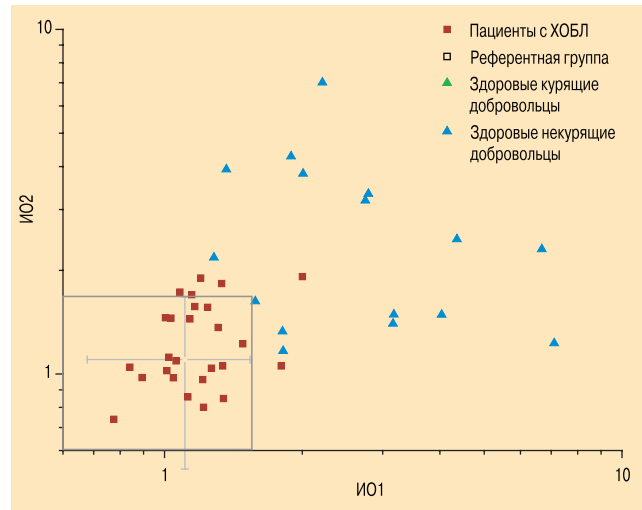


Рис. 2. Сравнение значений интегральных оценок состояния пациентов с ХОБЛ и здоровых добровольцев (референтная группа — пациенты с ХОБЛ)
Fig. 2. A comparison of IEs of COPD patients and healthy subjects

В группе здоровых добровольцев 3 человека курили. Они находятся в группе риска по развитию ХОБЛ. На рис. 2 видно, что 2 точки, соответствующие 2 курящим добровольцам, попали в область референтной группы, образованной больными ХОБЛ. Вероятно, эти люди больны данным заболеванием, но пока клинические симптомы болезни не проявляются, соответственно они нуждаются в обследовании. Точка, соответствующая 3-му курильщику, находится на некотором удалении от области референтной группы. Это позволяет говорить о том, что данный человек не болен ХОБЛ, несмотря на наличие фактора курения.

Таким образом, с помощью данного метода выявляются лица с возможным диагнозом ХОБЛ.

Внутри группы пациентов с ХОБЛ был проведен корреляционный анализ с учетом значений частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекса Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ). Наблюдается корреляция средней степени между

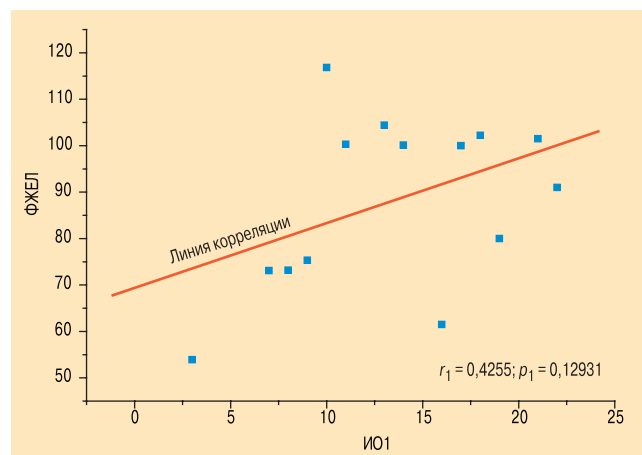


Рис. 3. Корреляция между значениями интегральной оценки состояния пациента ИО1 и значениями ФЖЕЛ
Fig. 3. Relationship between IE and FVC

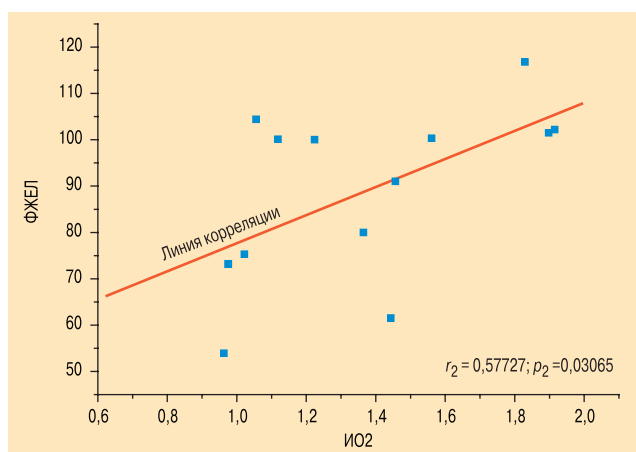


Рис. 4. Корреляция между значениями интегральной оценки состояния пациента ИО2 и значениями ФЖЕЛ

Fig. 4. Relationship between IE at 10R spectral range and FVC

значениями интегральной оценки состояния пациента и значениями ФЖЕЛ в обоих используемых диапазонах спектра ($r_1 = 0,4255$; $p_1 = 0,12931$ и $r_2 = 0,57727$; $p_2 = 0,03065$ соответственно) (рис. 3, 4).

Выявлена обратная зависимость между значениями интегральной оценки состояния пациента и ЧСС в 1-м диапазоне спектра ($r_1 = -0,61623$; $p = 0,00381$) (рис. 5).

Между значениями интегральной оценки состояния объекта и значениями ОФВ₁ и индексом Тиффно, которые отражают степень обструктивных изменений в легких, значимой зависимости не выявлено.

Заключение

Следует подчеркнуть, что полученные данные являются предварительными, требуется дальнейшее изучение и анализ. Однако при дальнейшей разработке может быть получен новый метод скрининговой диагностики ХОБЛ, при помощи которого появится возможность гораздо быстрее и проще, чем при существующих на сегодняшний день методах, выявлять пациентов с ХОБЛ.

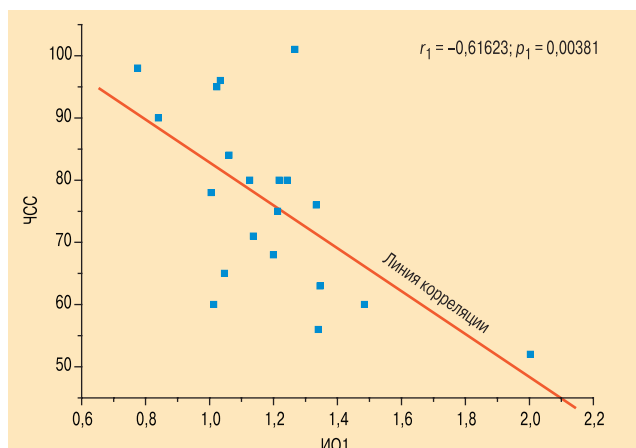


Рис. 5. Обратная зависимость между значениями интегральной оценки состояния пациента ИО1 и ИО2

Fig. 5. Inverse relationship between IEs of COPD patients at two different spectral ranges

Литература

1. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2012.
2. Чучалин А.Г., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2011.
3. Похазникова М.А., Кузнецова О.Ю., Андреева Е.А. Роль врачей первичного звена здравоохранения в раннем выявлении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Российский семейный врач*. 2011; 15 (3): 4–9.
4. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370 (9589): 741–750.
5. Burden of COPD. Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). World Health Organization; 2013. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
6. Белевский А.С. Современные фармакоэкономические аспекты диагностики и лечения ХОБЛ. М.: Российское агентство медико-социальной информации "АМИ"; 2013. <http://ria-ami.ru/news/80679>
7. Клименко В.А., Криворотько Д.Н. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме. *Здоровье ребенка*. 2011; 1: 138–143.
8. Степанов Е.В. Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха. *Труды института общей физики им. А.М.Прохорова*. 2005; 61: 5–47.
9. Внутррезонаторный лазерный оптико-акустический сенсор ILPA-1. Паспорт. Техническое описание. Руководство по эксплуатации. Новосибирск: ЗАО "ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент".
10. Фокин А.В. Модель согласования биомедицинских данных и комплекс программ для интегральной оценки состояния биосистем: Дисс. ... д-ра техн. наук. Томск; 2009.
11. Horvath I., Hunt J., Barnes P.J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J*. 2005; 26: 523–548.
12. Dragonieri S., Schot R., Mertens B.J. et al. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 120 (4): 856–862.
13. А.с. № 2006614010, Россия. Программа для ЭВМ "StatSys". / Фокин В.А., Хакимов И.С., Никифорова О.Ю. Заявка № 2006613281 от 29.09.06. Опубл. 22.11.06. М.: Роспатент; 2007.
14. Агеев Б.Г., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю. и др. Применение интегральной оценки состояния объекта для анализа выдыхаемого воздуха и диагностики заболеваний человека. *Оптика атмосферы и океана*. 2010; 23 (7): 570–579.

Поступила 15.05.14
УДК 616.24-036.12-073

References

1. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy for Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2011). Translated from English. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Moscow: Atmosfera; 2011 (in Russian).

3. Pokhaznikova M.A., Kuznetsova O.Yu., Andreeva E.A. A role of primary care physicians for early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2011; 15 (3): 4–9 (in Russian).
4. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370 (9589): 741–750.
5. Burden of COPD. Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). World Health Organization 2013. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
6. Belevskiy A.S. Current pharmacoeconomic aspects of diagnosis and therapy of COPD. Moscow: Rossiyskoe agentstvo mediko-sotsial'noy informatsii "AMI"; 2013. <http://ria-ami.ru/news/80679> (in Russian).
7. Klimenko V.A., Krivorot'ko D.N. The exhaled air analysis as a marker of human biochemical processes. *Zdorov'e rebenka*. 2011; 1: 138–143 (in Russian).
8. Stepanov E.V. Methods of a high-sensitive gas analysis of molecular biomarkers in the exhaled air. *Collected scientific papers of A.M.Prokhorov Institute of General Physics*. 2005; 61: 5–47 (in Russian).
9. Intracavity Lazer Opticoacoustic Sensor ILPA-1. Technical information. Work Instruction. Novosibirsk: ZAO "El'SiEs Fasiliti Menedzhment" (in Russian).
10. Fokin A.V. Biomedical data fitting model and a program set for integral evaluation of a biosystem: Diss. Tomsk; 2009. (in Russian).
11. Horvath I., Hunt J., Barnes P.J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 523–548.
12. Dragonieri S., Schot R., Mertens B.J. et al. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (4): 856–862.
13. Fokin V.A., Khakimov I.S., Nikiforova O.Yu. "StatSys" program for electronic calculator equipment. *Patent RF N 2006614010*. Moscow; 2007 (in Russian).
14. Ageev B.G., Kistenev Yu.V., Nikiforova O.Yu. et al. Integral evaluation of the exhaled air for diagnosis of human diseases. *Optika atmosfery i okeana*. 2010; 23 (7): 570–579 (in Russian).

Received 15.05.14
UDC 616.24-036.12-073

Информация об авторах

Буланова Анна Александровна – аспирантка кафедры внутренних болезней педиатрического факультета; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: anjuta107@gmail.com

Букреева Екатерина Борисовна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Кистенев Юрий Владимирович – д. ф.-м. н., профессор, зав. кафедрой физики ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (3822) 55-60-14; e-mail: yuk@iao.ru

Никифорова Ольга Юрьевна – к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории атмосферной абсорбционной спектроскопии ФГБУН "Институт оптики атмосферы имени В.Е.Зуева" СО РАН; тел.: (961) 095-94-08; e-mail: nik@iao.ru

Author information

Bulanova Anna Aleksandrovna, PhD student of the Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia, tel.: (3822) 41-98-44; e-mail: anjuta107@gmail.com

Bukreeva Ekaterina Borisovna, MD, Professor of the Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia, tel.: (3822) 41-98-44; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Kistenev Yuriy Vladimirovich, MD in Mathematical & Physical Science, Professor, Head of Department of Physics, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia, tel.: (3822) 55-60-14; e-mail: yuk@iao.ru

Nikiforova Olga Yur'evna, PhD in Mathematical & Physical Science, Senior Researcher of Laboratory of atmospheric absorption spectroscopy, Federal Institution "V.E.Zuev Institute of Optics of Atmosphere", Northern Department of Russian Academy of Medical Science. tel.: (961) 095-94-08; e-mail: nik@iao.ru