

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

БУЛАНОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

ДИАГНОСТИКА ХОБЛ И ДРУГИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С  
ПРИМЕНЕНИЕМ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКОГО ГАЗОАНАЛИЗАТОРА

14.01.25 – пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Букреева Е.Б.

Томск – 2015

## Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1 ХОБЛ: эпидемиология, патогенез, методы диагностики .....	9
1.1.1 Эпидемиология .....	9
1.1.2 Определение ХОБЛ, факторы риска, патогенез.....	13
1.1.3 Методы диагностики ХОБЛ. Классификация .....	16
1.2 Клиническая характеристика внебольничной пневмонии, бронхиальной астмы и туберкулеза легких .....	19
1.2.1 Внебольничная пневмония .....	19
1.2.2 Бронхиальная астма .....	21
1.2.3 Туберкулез легких .....	22
1.3 Анализ выдыхаемого воздуха и методы его проведения .....	24
1.3.1 История исследования выдыхаемого воздуха .....	24
1.3.2 Материалы и методы, применяемые для анализа выдыхаемого воздуха .....	28
1.4 Применение анализа выдыхаемого воздуха для диагностики и мониторинга различных заболеваний .....	31
1.4.1 Конденсат выдыхаемого воздуха как метод диагностики бронхолегочных заболеваний.....	31
1.4.2 Использование анализа выдыхаемого воздуха в медицине .....	37
1.4.3 Диагностика и мониторинг заболеваний легких с помощью анализа выдыхаемого воздуха.....	40
Глава 2. Материалы и методы.....	46
2.1 Клиническая характеристика обследуемых лиц .....	46
2.1.1 Клиническая характеристика пациентов основной группы .....	48
2.1.2 Характеристика группы здоровых добровольцев .....	51
2.1.3 Характеристика диагностируемых добровольцев.....	51
2.2 Анализ выдыхаемого воздуха с помощью оптико-акустического газоанализатора .....	51
2.3 Методы обработки данных .....	55

Глава 3. Особенности выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями при исследовании с помощью оптико-акустического газоанализатора .....	61
3.1 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых лиц и пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями	61
3.1.1 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых добровольцев и пациентов с бронхолегочными заболеваниями с помощью точечных диаграмм .....	61
3.1.2 Статистический анализ интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями и здоровых лиц.....	65
3.2 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и другими бронхолегочными заболеваниями. Особенности выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ	73
3.2.1 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и другими бронхолегочными заболеваниями с помощью точечных диаграмм и статистического анализа.....	73
3.2.2 Особенности выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ .....	83
3.3 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха некурящих здоровых лиц и пациентов с бронхолегочными заболеваниями	86
Глава 4. Применение анализа выдыхаемого воздуха в лечебной практике .....	91
4.1 Алгоритм скрининга бронхолегочных заболеваний на основе анализа выдыхаемого воздуха	91
4.2 Алгоритм диагностики ХОБЛ на основе анализа выдыхаемого воздуха	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	98
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
Список сокращений и условных обозначений .....	101
Список литературы .....	103

## Введение

**Актуальность проблемы** Вопрос диагностики хронических респираторных заболеваний является актуальным на сегодняшний день, так как эти болезни относятся к социально значимым и являются одной из ведущих причин преждевременной смерти людей во всем мире [62]. Только больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в мире насчитывается около 210 миллионов человек [40].

Традиционные методы обследования больных с патологией легких не всегда позволяют вовремя диагностировать заболевание. Некоторые из них являются инвазивными и трудно переносимыми для пациентов (бронхофиброскопия, браш-биоптаты, бронхоальвеолярный лаваж) [5], другие требуют специальной подготовки (спирография), которую не всегда могут выполнить пациенты с выраженной дыхательной недостаточностью. У отдельных категорий пациентов проведение диагностических тестов ограничено (рентгенография органов грудной клетки), это касается беременных женщин и детей. Кроме того, большинство применяемых сегодня методов диагностики заболеваний легких трудно использовать для массовых скрининговых обследований в силу высокой стоимости оборудования и необходимости квалифицированных специалистов для его использования.

Большие надежды в диагностике заболеваний легких связаны с применением анализа выдыхаемого воздуха. Выдыхаемый человеком воздух – это сложная газовая смесь, которая может отражать изменения, происходящие в организме при том или ином заболевании. Для проведения анализа выдыхаемого воздуха используется конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ), либо непосредственно выдыхаемый воздух. Использование как КВВ, так и непосредственно выдыхаемого воздуха является неинвазивным, безопасным, малозатратным методом исследования с возможностью проведения в динамике [39]. Анализ непосредственно выдыхаемого воздуха не требует дополнительной пробоподготовки, его можно применять на тяжелых стадиях болезни, тогда как для анализа КВВ необходимо большее количество воздуха [56], что не всегда возможно при обострении или при тяжелом течении заболевания. Выделение отдельных газов в выдыхаемом воздухе и сопоставление их со специфическими маркерами той или иной болезни достаточно трудоемкий процесс, требующий специального оборудования. В этой ситуации важную роль приобретают обобщенные критерии оценки состояния организма человека, одним из которых является расчет интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха [64].

**Степень разработанности** Большинство российских и зарубежных исследовательских групп, специализирующихся на разработке и применении новых высокочувствительных методов

газового анализа в медицине, используют отдельные газовые составляющие в КВВ для диагностики различных заболеваний [3]. Однако не все компоненты выдыхаемого воздуха на сегодняшний день идентифицированы и не для каждого из них известны пути образования и выведения. В связи с этим приобретают значение обобщенные критерии оценки выдыхаемого воздуха, которые чувствительны даже к небольшим изменениям в организме человека. Одним из таких критериев является расчет интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха. Интегральная оценка позволяет обобщенно оценить спектр поглощения выдыхаемого воздуха и сопоставить с клинико-функциональными показателями состояния здоровья пациента.

**Цель исследования** Установить различия спектров поглощения выдыхаемого воздуха у пациентов с бронхолегочными заболеваниями и оценить возможность их применения для диагностики хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, внебольничной пневмонии и туберкулеза легких.

#### **Задачи исследования**

1. Провести анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, внебольничной пневмонией, туберкулезом легких и здоровых лиц методом расчета интегральных оценок.

2. Установить диагностическую значимость метода расчета интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, внебольничной пневмонией.

3. Изучить взаимосвязь клинических и функциональных показателей состояния здоровья пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с интегральными оценками спектров поглощения выдыхаемого воздуха.

4. Разработать алгоритм диагностики хронической обструктивной болезни легких и других бронхолегочных заболеваний на основе анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха.

**Научная новизна** В представленной работе впервые проведен межгрупповой сравнительный анализ интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха у пациентов с бронхолегочными заболеваниями. Установлено, что анализ интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха в диапазоне  $931-953\text{ см}^{-1}$ , полученных с помощью оптико-акустического газоанализатора, позволяет предполагать наличие хронической обструктивной болезни легких в 70 % случаев, бронхиальной астмы – в 85 % случаев, туберкулеза легких – в 100 % случаев и внебольничной пневмонии в 88 % случаев. Таким образом, получены новые

научные данные, обосновывающие возможность применения неинвазивных методов диагностики бронхолегочных заболеваний.

**Теоретическая и практическая значимость работы** Выполненное исследование позволило разработать способ скрининга, который оформлен в виде заявки на изобретение и может быть использован для двух целей:

1. для выявления пациентов с заболеваниями легких при диспансерном обследовании;
2. для выявления пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среди больных другими заболеваниями легких.

Полученные результаты расширяют возможности диагностики и, в том числе, дифференциальной диагностики хронической обструктивной болезни легких в клинически сложных случаях и в случаях, когда невозможно проведение стандартных методов обследования.

Результаты исследования используются в педагогическом процессе на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По материалам диссертации подана заявка на оформление патента «Способ дифференциальной диагностики бронхолегочных заболеваний с применением оптико-акустической спектроскопии» и получено подтверждение о ее регистрации в ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности» от 18.03.2015 (заявка № 2015109514, приоритет 18.03.2015).

**Методология и методы исследования** Согласно поставленным задачам были выбраны методологически оправданные и высокоинформативные методы исследования. Работа выполнена с использованием современного высокочувствительного оборудования, изготовленного ЗАО «ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент», г. Новосибирск. Исследование включало в себя три этапа. На первом этапе была описана клиническая характеристика изучаемых групп пациентов и произведен забор проб воздуха с последующей регистрацией спектра поглощения. Второй этап представлял собой анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха участников исследования методом расчета интегральных оценок относительно различных референтных групп. В рамках третьего этапа был проведен сравнительный анализ интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха участников исследования, а также выполнен поиск корреляционных связей между клиничко-

функциональными показателями состояния здоровья пациентов и значениями интегральных оценок.

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

1. У пациентов с бронхолегочными заболеваниями интегральные оценки спектров поглощения выдыхаемого воздуха в диапазоне  $931-953 \text{ см}^{-1}$  существенно отличаются от таковых у здоровых лиц, что позволяет предполагать наличие бронхолегочных заболеваний (хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, туберкулеза легких, внебольничной пневмонии) в 70 – 100 % случаев.

2. Хроническая обструктивная болезнь легких может быть установлена в 73 % случаев при использовании анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха методом расчета интегральных оценок в диапазоне  $931-953 \text{ см}^{-1}$ .

3. Клинико-функциональные показатели состояния здоровья, измеряемые при хронической обструктивной болезни легких, не имеют достоверной зависимости от значений интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха.

4. Первичный скрининг бронхолегочных заболеваний в целом, и хронической обструктивной болезни легких в частности, возможен при помощи анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха.

**Степень достоверности и апробация работы** Достоверность полученных результатов подтверждается выполнением работы в соответствии с протоколом клинического исследования, достаточным объемом клинического материала, использованием высокотехнологичного оборудования, а также современных методов статистической обработки данных.

Основные результаты исследования представлены на Всероссийской конференции с международным участием «Физика окружающей среды», Томск, 2011 г.; на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы бактериологии», Томск, 2011 г.; на пятой Всероссийской конференции молодых ученых «Материаловедение, технологии и экология», Томск, 2012 г.; на международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии», Томск, 2012 г.; на международной молодежной конференции «Лазерная физика, наноструктуры, квантовая микроскопия», Томск, 2012 г.; на региональной конференции молодых ученых-онкологов «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», Томск, 2012 г.; на XVII Международном симпозиуме по молекулярной спектроскопии высокого разрешения, Зеленогорск, 2012 г.; на Всероссийской молодежной конференции «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», Саратов, 2012 г., 2013 г.; на Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы разработки и применения новых материалов и

технологий», Саратов, 2013 г.; на IV Всероссийской научной конференции для молодых ученых, студентов и школьников «Актуальные вопросы биомедицинской инженерии», Саратов, 2014 г.; на ежегодном международном конгрессе Европейского респираторного общества, Мюнхен, Германия, 2014 г.; на X Всероссийской школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием «Инноватика-2014», Томск, 2014 г.; на XI Международной конференции студентов и молодых учёных «Перспективы развития фундаментальных наук», Томск, 2014 г.; на Международной научной конференции «Клиническая медицина - 2015», Москва, 2015 г.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке ФЦП (ГК № 14.512.11.0021), ФЦП (г/к №02.740.11.0083.), РФФИ (грант № 11-02-98005-р-сибирь-а), ФЦП (г/к № 14.578.21.0082).

**Публикации** По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 4 статьи изданы в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

**Личное участие автора** Совместно с научным руководителем автор участвовала в разработке концепции научной работы, постановке цели и задач исследования. Клиническая часть работы в отношении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и внебольничной пневмонией, а также практическая часть работы, касающаяся выполнения специфических методов исследования (отбор проб выдыхаемого воздуха с последующим анализом с помощью оптико-акустического газоанализатора ILPA-1, анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха путем расчета интегральных оценок относительно различных референтных групп), была выполнена лично автором.

Весь полученный клинический материал описан, обработан и проанализирован лично автором. На основании этого автором были сделаны соответствующие выводы и разработаны практические рекомендации.

**Структура и объем диссертации** Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, содержит 28 таблицы, иллюстрирована 18 рисунками и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 160 источника литературы, из которых 74 отечественных и 86 зарубежных публикаций.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В данной главе представлен критический обзор литературных данных, относящихся к анализу выдыхаемого воздуха пациентов с различными заболеваниями. Показана история развития исследований выдыхаемого воздуха для диагностики различных заболеваний со времен открытия кислорода до настоящего времени. Особое внимание уделено анализу выдыхаемого воздуха при бронхолегочных заболеваниях. Сделаны выводы о перспективности использования анализа выдыхаемого воздуха с помощью спектроскопических методов для диагностики заболеваний легких, а также для решения других фундаментальных и прикладных задач в медицине [8, 9].

### 1.1 ХОБЛ: эпидемиология, патогенез, методы диагностики

#### 1.1.1 Эпидемиология

Хроническая обструктивная болезнь легких относится к наиболее важным медико-социальным проблемам пульмонологии, что связано с загрязнением окружающей среды, ежегодным увеличением числа курящих людей, а также с применением не всегда адекватной терапии респираторных заболеваний [32, 62].

Согласно определению Глобальной стратегии: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Obstructive Lung Disease — GOLD) – ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов.

Количество людей, страдающих этой болезнью, постоянно растет. ХОБЛ остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения не только нашей страны, но и всего мира [20, 68]. На сегодняшний день это одно из немногих заболеваний, смертность от которого продолжает увеличиваться. По прогнозам ученых к 2020 году ХОБЛ может войти в тройку заболеваний, которые лидируют как причина смертности в мире [20, 68].

Сведения о распространенности ХОБЛ довольно сильно разнятся. Это связано с различной интерпретацией результатов обследования пациентов в различных возрастных группах и отсутствием точных диагностических критериев болезни, особенно на ее ранних этапах [20, 68]. Гипердиагностика наблюдается, в основном, среди пациентов пожилого возраста, что связано с возрастным снижением вентиляционной функции легких. Среди пациентов работоспособного возраста данное заболевание диагностируется довольно поздно,

что можно объяснить редкой обращаемостью к врачу этой категории пациентов. Отсутствие точных критериев диагностики привело к тому, что по данным эпидемиологических исследований распространенность ХОБЛ в зависимости от используемых диагностических методик варьируется даже в пределах одной страны [68]. Так, например, в Италии при использовании для диагностики ХОБЛ критериев ERS (European Respiratory Society – Европейское респираторное общество) и GOLD, цифры распространенности данного заболевания колебались от 11 % до 18,3 % [68, 143].

Сложность при проведении исследований по распространенности ХОБЛ состоит еще и в том, что необходимо получить достаточное количество откликов на исследование, учесть не только данные опросников, но и симптомы заболевания, и объективные показатели (спирометрия) [68]. Гиподиагностика чаще наблюдается при I стадии ХОБЛ, так как симптомов болезни еще нет или они недостаточно значимы для пациента и врача, чтобы расценить их как проявление ХОБЛ [68].

Для определения действительной распространенности ХОБЛ были проведены точно спланированные международные исследования, методология которых была основана на современных представлениях о болезни и соответствовала рекомендациям GOLD. Это исследования PLATINO (The Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar – латиноамериканский проект исследования обструкции легких) и BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease- Бремя обструктивных заболеваний органов дыхания) [89, 128]. В данных исследованиях оценивалась распространенность ХОБЛ у людей от 40 лет и старше с учетом возраста, пола, статуса курения и некоторых других факторов. Исследование PLATINO проводилось с 2002 года (на данный момент завершено) в 5 крупнейших городах Латинской Америки (Сан-Паулу, Сантьяго, Мехико, Монтевидео, Каракас). По результатам данного исследования распространенность ХОБЛ в странах Латинской Америки варьировалась от 7,8 % в Мехико до 19,7 % в Монтевидео [89]. В 2007 году были опубликованы предварительные результаты исследования BOLD, проводимого в 18 странах Европы, Северной Америки, Африки, Азии, Австралии и Океании (исследование продолжается), согласно которым распространенность ХОБЛ II – IV стадий среди взрослого населения старше 40 лет составляет 10,1 %, 11,8 % для мужчин и 8,5% для женщин соответственно [128].

Распространенность ХОБЛ неуклонно растет с увеличением возраста пациентов, независимо от пола. Среди населения в возрасте 40-45 лет распространенность ХОБЛ составляет около 5 %, а для лиц старше 70 лет она колеблется от 19 % до 47 % для мужчин, от 6 % до 33 % для женщин [128]. По результатам исследования PLATINO были выявлены высокие цифры распространенности ХОБЛ среди никогда не куривших людей (от 6,2 % до 15,9 %) [68, 77, 89]. Данные этих исследований еще раз подтвердили, что ХОБЛ является серьезной

не только медицинской, но и социальной проблемой в мире. Показатели распространенности этого заболевания в разных странах значительно различаются, поэтому значения показателей распространенности ХОБЛ в одной стране невозможно проецировать на население другой [68].

В нашей стране количество больных с ХОБЛ так же, как и во всем мире, увеличивается. По данным Минздрава Российской Федерации (РФ) число зарегистрированных больных ХОБЛ в России в 2002 г. составляло 1610,8 на 100 тыс. населения, в 2009 общее количество пациентов с ХОБЛ возросло до 2,4 млн человек [49, 54]. Полномасштабные стандартизированные эпидемиологические исследования по ХОБЛ в России пока не проводились, а данные выборочных эпидемиологических исследований, по мнению академика РАМН А.Н. Чучалина, позволяют считать, что реальное число больных ХОБЛ в России в 10 раз больше и может достигать 16 млн человек [51, 55, 68]. Эпидемиологическая часть исследования GARD (Global alliance against chronic respiratory diseases), проведенная в России, показала, что только 20 % пациентов с ХОБЛ имеют правильный диагноз [27, 92].

Следует отметить, что на распространенность ХОБЛ существенное влияние оказывают экологические факторы окружающей среды, образ и уровень жизни, курение. В связи с увеличением продолжительности жизни люди дольше подвергаются влиянию различных факторов, приводящих к развитию ХОБЛ [68]. Курение сегодня – это пагубная привычка не только мужчин, но большого количества женщин, а также распространяется среди детей. Начало курения в возрасте 7 – 8 лет приводит к более раннему и быстрому развитию ХОБЛ. По данным Минздрава РФ, в 7-х и 8-х классах постоянно курят около 8-12 % учеников, к одиннадцатому классу эта цифра возрастает до 52 % [68]. Курение женщины во время беременности приводит к антенатальному повреждению легких ребенка и впоследствии к более раннему развитию ХОБЛ [17, 85].

Как причина летальности ХОБЛ занимает 4-е место в мире в возрастной группе старше 45 лет и является одним из немногих заболеваний, при котором летальность продолжает увеличиваться [68]. Расчет такого статистического показателя, как смертность при ХОБЛ, затруднен, так как на этот показатель влияют не только особенности посмертной диагностики в различных странах, но и интерпретация первичной причины смерти. Часто ХОБЛ рассматривается как сопутствующее заболевание, а на первое место выносят заболевания сердечнососудистой системы [68]. Показатели смертности при ХОБЛ в России по данным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) составляют 16,2 на 100 000 человек и сопоставимы с данными показателями во многих европейских странах [68]. Что же касается различных регионов нашей страны, то здесь данные сильно различаются. По данным Минздрава РФ в Дальневосточном регионе показатели смертности при ХОБЛ составляют 13,1 человек на 100 000 населения, тогда как в Курской области этот показатель 86,6 человек на

100 000 населения [68]. По данным «Исследование глобального ущерба от заболеваний» к 2030 году ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смертности в мире [91].

ХОБЛ наносит большой ущерб экономике всех стран. Чем выше степень тяжести ХОБЛ, тем больше денежных затрат необходимо на медикаменты и тем дольше работник отсутствует на рабочем месте. Затраты на данное заболевание связаны как с проведением диагностики и лечения, так и с оплатой временной нетрудоспособности, пособия по инвалидности [68]. По данным GOLD в странах Европы расходы на лечение болезней органов дыхания составляют 6 % от всего бюджета здравоохранения, из которых 56 % приходится на лечение ХОБЛ, а в денежном эквиваленте это составляет 38,6 млрд евро [20]. Для сравнения в США на лечение ХОБЛ ежегодно тратится 32,1 млрд долл. [68]. Согласно отчету «Экономическое бремя респираторных заболеваний» затраты на пациентов с ХОБЛ в России в 2013 году составили примерно 27 млрд руб., что соответствует примерно 6 % от общих средств, выделяемых на здравоохранение в Российской Федерации [66].

ХОБЛ наносит не только экономический, но и социальный ущерб населению разных стран мира [68]. Болезнь манифестирует, как правило, у людей трудоспособного возраста (начиная с возраста 40 лет) и приводит к их инвалидизации. В результате резко снижается продолжительность и качество жизни не только самого пациента, но и качество жизни его родственников. Оценить социальный ущерб от данного заболевания достаточно сложно. Всемирным банком и ВОЗ было проведено исследование «Глобальный ущерб от болезни», в котором оценивались эпидемиологические показатели, касающиеся 9 нозологий, наиболее часто приводящих к смерти, в том числе ХОБЛ. Был взят временной период с 1950 года [135, 160]. Для оценки вклада смертности и инвалидизации в общий ущерб от болезни авторами была разработана комплексная единица измерения ущерба DALY (Disability Adjusted Life Year) – год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью. Количество DALY для той или другой болезни – это сумма лет жизни, потерянных в связи с преждевременной смертью, и лет жизни в состоянии нетрудоспособности с учетом тяжести инвалидности [68]. Если сравнивать различные заболевания по критерию DALY, то ХОБЛ в 1990 году занимала 12-е место, что составляло 2,1 % от общего количества «потерь жизни». А к 2020 году, по прогнозам данного исследования, ХОБЛ выйдет на 5-е место среди потерь DALY в мире, если не будут приняты меры по контролю над основными факторами риска ХОБЛ, в частности табакокурением [68, 90].

### 1.1.2 Определение ХОБЛ, факторы риска, патогенез

ХОБЛ – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить. Оно характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов частота обострений и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ [20]. Среди наиболее важных факторов риска ХОБЛ необходимо указать курение, ингаляционные воздействия, генетическую предрасположенность, пол, возраст и воздействия в период развития легких.

В настоящее время имеется тенденция к увеличению числа курящих женщин, что приводит к росту смертности женщин от ХОБЛ. По данным проведенных исследований во всем мире от ХОБЛ умирает женщин больше, чем от рака молочных желез и рака легких вместе взятых [41]. Результаты проведенных исследований показали, что женщины более чувствительны к действию табачного дыма, чем мужчины. R. Carter et al. [88] в своем исследовании определили, что при одинаковом потреблении табака степень бронхообструкции, а, следовательно, и степень тяжести ХОБЛ всегда выше у женщин, чем у мужчин. Такие различия могут быть связаны с разным метаболизмом табачного дыма в организме тех и других. У женщин больше осаждаются вредных веществ в легочной ткани, хуже легочный клиренс и более выраженная реакция на токсические агенты. Усиленный метаболизм табачного дыма у женщин можно объяснить более выраженным оксидативным стрессом вследствие стимуляции эстрогеновых рецепторов в легких [41, 149].

Основным генетическим фактором, способствующим развитию ХОБЛ, является дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина. Дефицит данного фермента в сочетании с курением быстрее приводит к развитию ХОБЛ и утяжеляет течение болезни [20, 41].

Немаловажным фактором, способствующим развитию ХОБЛ, является курение женщины во время беременности, так как это оказывает влияние на рост и развитие легких плода [17, 85].

Частые респираторные заболевания, воздействие неблагоприятных экологических факторов и начало курения в раннем детском возрасте предрасполагают к развитию ХОБЛ [20, 68].

Что касается влияния возраста, то раньше считалось, что ХОБЛ – это болезнь второй половины жизни. Но сегодня появились сведения о развитии симптомов данной болезни у лиц в возрасте до 30 лет, что связано с ранним началом и высокой интенсивностью курения [68].

Заметим, что одним из ведущих факторов риска развития ХОБЛ является курение. Имеющиеся в табачном дыме свободные радикалы нарушают равновесие в системе оксиданты-антиоксиданты и тем самым приводят к развитию оксидативного стресса. В результате этого в респираторном тракте развиваются структурные и функциональные нарушения. Известно, что с возрастом объем форсированного выдоха за 1 минуту (ОФВ<sub>1</sub>) снижается в среднем на 30 мл/год, тогда как у курящих людей падение ОФВ<sub>1</sub> составляет порядка 60 мл/год. Имеется дозозависимый эффект между активностью курения и скоростью падения ОФВ<sub>1</sub> [68, 155]. При отказе от курения значения ОФВ<sub>1</sub> могут немного увеличиваться, но не достигнут показателей никогда не курившего человека [68, 155]. Курение способствует развитию гиперактивности бронхов, что может привести к формированию бронхиальной обструкции и, в дальнейшем, к ХОБЛ [19, 68].

Для данного заболевания важен профессиональный анамнез пациентов. Человек в течение жизни постоянно подвергается воздействию ингалируемых частиц, но наиболее вредными из них считаются кадмий и кремний. Исходя из этого, к профессиям с высоким риском развития ХОБЛ можно отнести шахтеров, рабочих металлургической и горнодобывающей промышленности [68].

В основе патогенеза ХОБЛ лежит патологически усиленная нормальная воспалительная реакция в ответ на длительное воздействие различных факторов, например табачного дыма. Это приводит к развитию прогрессирующей бронхиальной обструкции, вентиляционным нарушениям и проявлению симптомов болезни [20, 68]. Патогенез ХОБЛ кратко представлен на рисунке 1 [68].

Под воздействием повреждающих агентов нарушается баланс в системе оксиданты - антиоксиданты, что приводит к активации оксидативного стресса, который вызывает выработку большого количества активных метаболитов кислорода, оказывающих мощное повреждающее действие на структуры легких [68]. В результате активации оксидативного стресса развиваются нарушения в системе мукоцилиарного клиренса. Клинически это проявляется в виде увеличения вязкости секрета бронхиального дерева, развития стаза мокроты в бронхах, что способствует колонизации дыхательных путей микроорганизмами. Следствием нарушений в системе мукоцилиарного клиренса и эвакуации инородных частиц является появление кашля. В результате всех указанных выше процессов развивается хроническое воспаление в бронхолегочной системе и обратимая бронхиальная обструкция [20, 68].

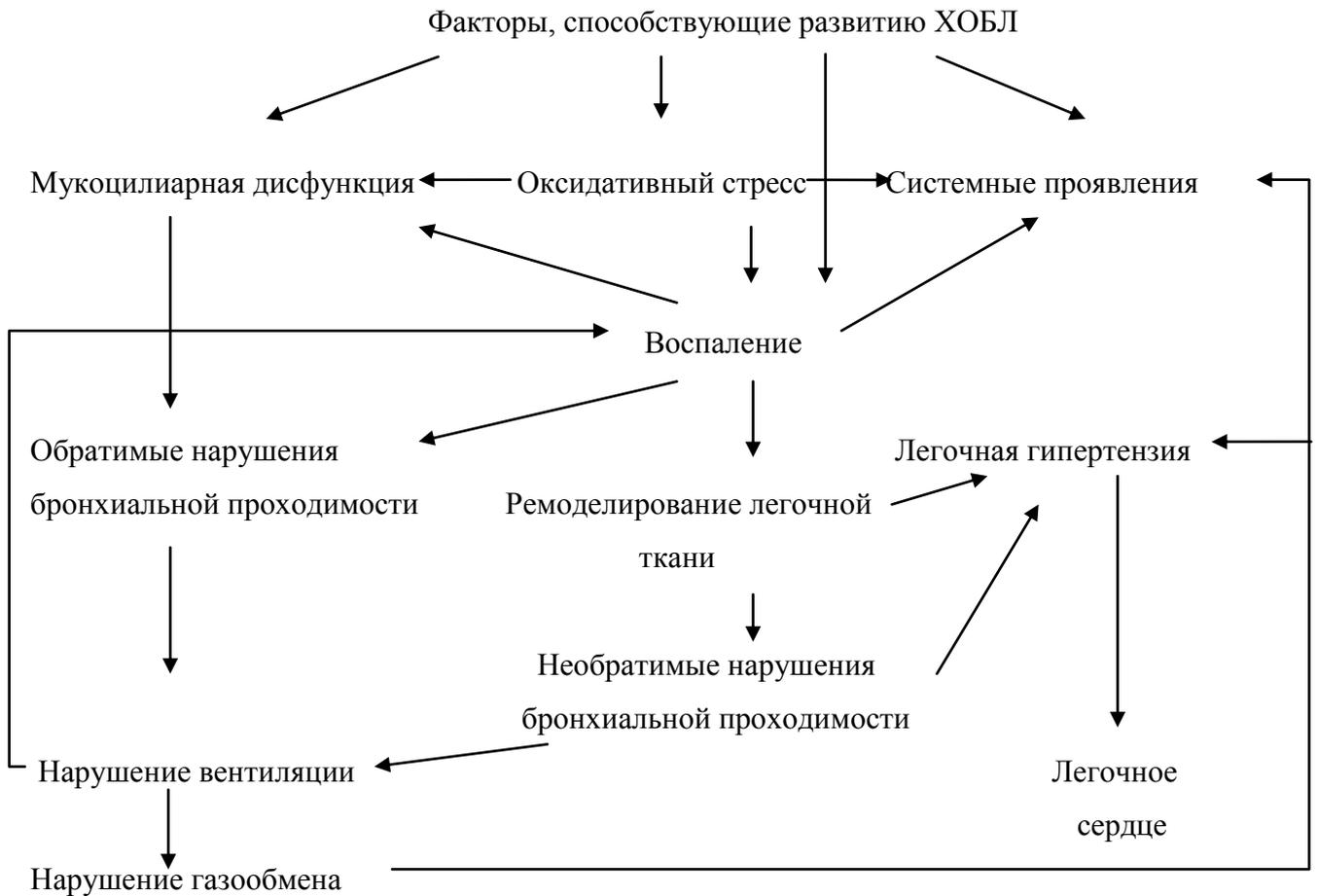


Рисунок 1. Патогенез ХОБЛ

Активные формы кислорода, вырабатываемые при оксидативном стрессе, напрямую воздействуют на клетки эндотелия, что приводит к возникновению бронхоспазма и усиливает экссудацию плазмы. Курение способствует активации генов эндотелина и повышенной выработке фактора роста эндотелина. Эндотелин вызывает синтез провоспалительных цитокинов и тем самым поддерживает хроническое воспаление [68]. Вследствие хронического воспаления происходят ремоделирование легочной ткани, нарушение физиологических репаративных процессов в легких, развитие фиброза легких, эмфиземы и перестройка микрососудистого русла легких. Таким образом, появляется необратимая бронхообструкция и легочная гипертензия, что, в свою очередь, влечет за собой нарушение газообменной функции легких и развитие легочного сердца [20, 68].

ХОБЛ включает в себя не только воспалительный процесс в легочной системе, но и оказывает влияние на весь организм в целом. Ограничение скорости воздушного потока, которое возникает вследствие необратимой бронхообструкции, приводит к недостаточному снабжению организма кислородом. Это оказывает негативное влияние на работу большинства систем организма, особенно центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Потребность

обеспечить организм достаточным количеством кислорода вызывает повышенную работу дыхательной мускулатуры, в результате развивается кахексия, которая на тяжелой стадии ХОБЛ встречается у 50 % пациентов [20, 68]. Циркулирующие в системном кровотоке воспалительные медиаторы провоцируют и усугубляют течение сопутствующих заболеваний, таких как остеопороз, анемия, ишемическая болезнь сердца, депрессия.

### **1.1.3 Методы диагностики ХОБЛ. Классификация**

ХОБЛ редко диагностируется на ранней стадии, поэтому лечение, как правило, начинается поздно [9, 20, 68]. Гиподиагностика данного заболевания связана с отсутствием точных диагностических критериев болезни, особенно на ее ранних этапах, поздней обращаемостью к врачу, отсутствием активного выявления таких пациентов на профилактических осмотрах [9, 68].

Основные методы, которые применяются для диагностики ХОБЛ – это опрос пациента, объективный осмотр, спирография с бронходилатационным тестом, анализ мокроты, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), бронхофиброскопия (БФС) с забором бронхо-альвеолярного лаважа, рентгенография органов грудной клетки [20]. При опросе врач оценивает симптомы заболевания, такие как кашель, характер мокроты, степень одышки, наличие эпизодов свистящего дыхания или приступов удушья. При тяжелой ХОБЛ следует обращать внимание на степень кахексии, выявлять признаки депрессии. Обязательно проводятся сбор семейного, профессионального анамнеза, оценка имеющихся у пациента факторов риска развития ХОБЛ. Для оценки выраженности симптомов заболевания и оценки влияния ХОБЛ на качество жизни пациента применяются опросники. Согласно рекомендации GOLD-2015, это опросник mMRC (Modified British Medical Research Council questionnaire) - модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета или опросник САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки ХОБЛ [115].

Всем пациентам с ХОБЛ обязательно проводится рентгенография органов грудной клетки с целью исключения других заболеваний, которые могут иметь сходные клинические симптомы, например, рак легких, туберкулез, сердечная недостаточность. При обострении ХОБЛ рентген легких необходим для исключения пневмонии [68].

Для выявления такого осложнения ХОБЛ, как легочное сердце, проводятся ЭКГ и ЭхоКГ.

О характере воспаления и степени его активности можно судить по цитологическому анализу мокроты. С целью определения возбудителя воспалительного процесса при обострении ХОБЛ проводится посев мокроты [68].

Для исключения другой патологии легких, в частности опухолевой, проводится БФС, при которой можно произвести биопсию ткани бронхов, забор бронхоальвеолярного лаважа, с его последующим цитологическим и бактериоскопическим исследованиями [68]. БФС при ХОБЛ проводится и с целью санации бронхиального дерева.

Степень бронхиальной обструкции при ХОБЛ оценивается с помощью спирографии и бронходилатационного теста. При проведении спирографии измеряется большое количество параметров, но наиболее важными из них для постановки диагноза ХОБЛ являются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ),  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . По мере развития бронхиальной обструкции происходит прогрессивное снижение  $ОФВ_1$ , тогда как ФЖЕЛ снижается в меньшей степени. Необратимая бронхиальная обструкция всегда характеризуется снижением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  ниже 0,70. При ХОБЛ бронхиальная обструкция частично обратима под действием бронходилататоров. С целью оценки обратимости под влиянием лекарственных препаратов проводится бронходилатационный тест [1].

Ранее стадийность ХОБЛ определялась по классификации, которая учитывала только данные спирографии. Выделялось 4 стадии ХОБЛ согласно GOLD – 2006 (таблица 1) [21].

Таблица 1

Спирометрическая классификация ХОБЛ (GOLD-2006)

<b>Стадия тяжести ХОБЛ</b>	<b>Постбронходилатационное <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ</math></b>	<b><math>ОФВ_1</math> в % от должного</b>
I стадия – легкая ХОБЛ	$\leq 0,7$	$\geq 80$ %
II стадия – среднетяжелая ХОБЛ	$\leq 0,7$	50-80 %
III стадия – тяжелая ХОБЛ	$\leq 0,7$	30-50 %
IV стадия – крайне тяжелая ХОБЛ	$\leq 0,7$	$< 30$ % или $ОФВ_1 < 50$ % от должного в сочетании с наличием хронической дыхательной недостаточности

Однако данная классификация не отражала действительную тяжесть болезни и ущерб качеству жизни пациента, не учитывала симптомы заболевания. В проведенных исследованиях не было получено данных о четкой связи  $ОФВ_1$  с качеством жизни или симптомами болезни, имеющимися у пациента [20, 129, 144]. Для пациента с ХОБЛ очень важным показателем является количество обострений болезни в течение года, так как каждое из них требует дополнительного лечения, пересмотра базисной терапии и приводит к снижению вентиляционной функции легких [115]. По результатам исследований стало возможным

выделить два фенотипа пациентов с ХОБЛ в зависимости от частоты обострений за год. Оценка проводилась по количеству обострений за предыдущий год. Одна группа пациентов с ХОБЛ более восприимчива к обострениям, количество которых составило более двух за год, независимо от степени нарушения функции внешнего дыхания. Пациенты другого фенотипа даже при наличии IV стадии ХОБЛ были устойчивы к обострениям бронхолегочной инфекции [152]. Увеличение количества обострений в год является неблагоприятным прогностическим признаком исхода болезни (ухудшается состояние здоровья, увеличивается риск смерти) [20, 115].

Для комплексной оценки тяжести ХОБЛ, определения тактики лечения и прогноза заболевания, была создана интегральная оценка, которая впервые была представлена в GOLD-2011 [20]. Она включает в себя оценку симптомов болезни с помощью CAT или mMRC тестов, спирометрическую классификацию и оценку риска обострений. В GOLD-2014 были внесены дополнения, авторы учли количество госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ [115]. Интегральная оценка тяжести ХОБЛ приведена на рисунке 2 [115].

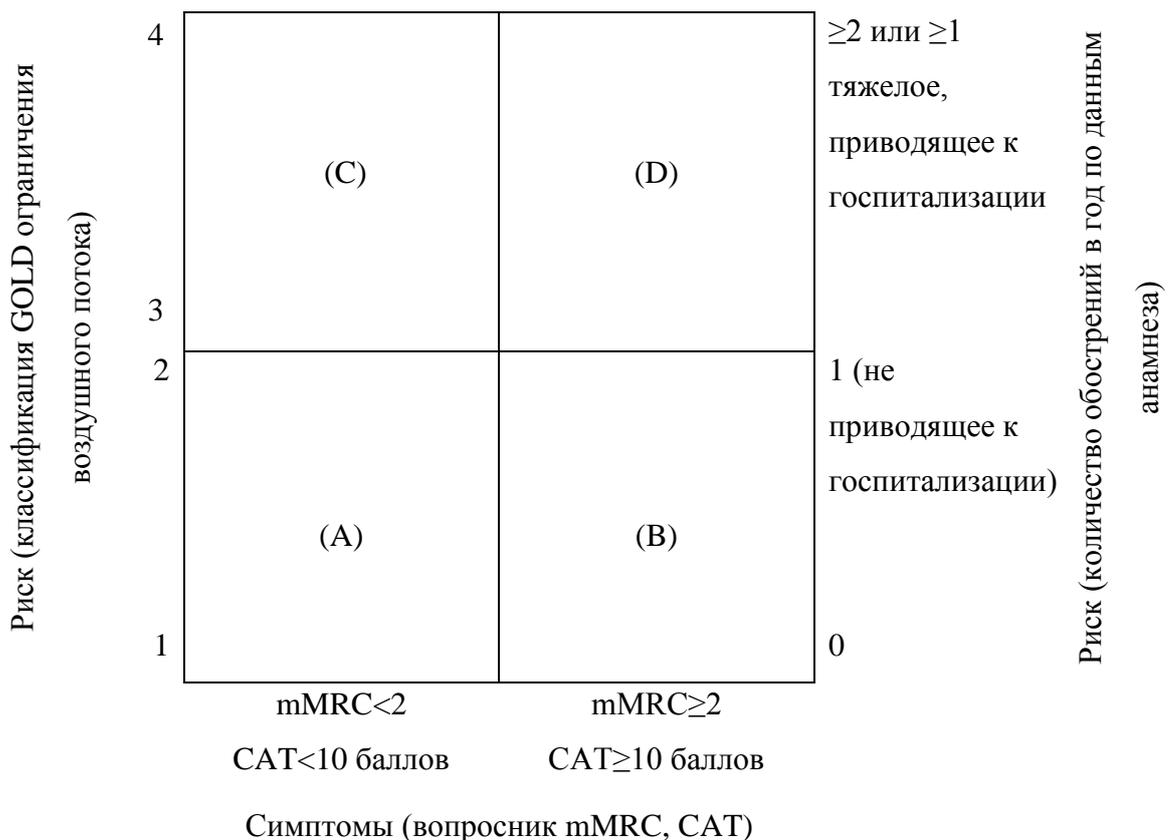


Рисунок 2. Интегральная оценка тяжести ХОБЛ (GOLD - 2014) [115]

Представленные на рисунке 2 группы можно описать следующим образом:

Пациенты группы А имеют ограничение воздушного потока легкой или средней степени тяжести (I или II стадия ХОБЛ по спирометрической классификации), 0-1 обострение в год, не приводящее к госпитализации, и 0-1 балл по mMRC или меньше 10 баллов по САТ.

Пациенты группы В имеют ограничение воздушного потока легкой или средней степени тяжести (I или II стадия ХОБЛ по спирометрической классификации), 0-1 обострение в год, не приводящее к госпитализации, но 2 и более баллов по mMRC или 10 и более баллов по САТ.

Группа С – это пациенты, которые имеют 2 и более обострений в год или 1, приводящее к госпитализации, 0-1 балл по mMRC или менее 10 баллов по САТ, по данным спирометрии ХОБЛ III или IV стадии, что соответствует ограничению воздушного потока тяжелой или очень тяжелой степени.

Группа D – это наиболее тяжелые и прогностически неблагоприятные пациенты, у которых ограничение воздушного потока соответствует III или IV стадии ХОБЛ согласно спирометрической классификации, они имеют 2 и более обострения в год или 1 обострение, приводящее к госпитализации, 2 и более баллов по mMRC или 10 и более баллов по САТ [20].

Такая классификация более точно отражает всю сложность и многогранность ХОБЛ [115].

## **1.2 Клиническая характеристика внебольничной пневмонии, бронхиальной астмы и туберкулеза легких**

В клинической практике часто сталкиваются с вопросами дифференциальной диагностики внутри группы бронхолегочных заболеваний. Особенно остро этот вопрос встает там, где нельзя применить общепринятые методы обследования, например у детей, беременных женщин, крайне тяжелых пациентов [8].

В данном параграфе дана краткая характеристика наиболее часто встречающихся бронхолегочных заболеваний. Указаны особенности этиологии, патогенеза данных болезней. Дан обзор применяемых для их диагностики методов.

### **1.2.1 Внебольничная пневмония**

Внебольничная пневмония - это одно из наиболее часто встречающихся заболеваний человека [15]. В России сегодня в среднем регистрируется около 7 случаев заболевания пневмонией на 1000 жителей [70]. Согласно клиническим рекомендациям русского респираторного сообщества и межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и

антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) пневмония – это группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриаальвеолярной экссудации [15].

Этиология внебольничной пневмонии (далее пневмонии) непосредственно связана с некоторыми видами микроорганизмов, колонизирующих верхние дыхательные пути, обладающих повышенной вирулентностью и способных при проникновении в респираторные отделы легких вызвать воспалительную реакцию даже при минимальных нарушениях защитных механизмов. Основные бактериальные возбудители пневмонии это: *Streptococcus pneumoniae* (30 % и более всех случаев во всех возрастных группах), *Haemophilus influenzae* (5–18 % взрослых), атипичные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* – 8-30 % случаев) [70].

С точки зрения практического врача важны условия, в которых развивалась пневмония, поэтому можно выделить 3 основных вида пневмонии: внебольничная, нозокомиальная и пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи. Выделяют три степени тяжести: легкая, средняя и тяжелая.

Основные патогенетические механизмы развития пневмонии - это аспирация секрета ротоглотки и вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы [15]. Во время сна микроаспирация секрета ротоглотки наблюдается у 70 % здоровых лиц, но слаженная работа мукоцилиарного клиренса, бактерицидное действие лактоферрина, лизоцима, интерферона и секреторного иммуноглобулина класса А, содержащихся в бронхиальном секрете, препятствуют адгезии и колонизации микроорганизмов и последующему развитию пневмонии. В некоторых случаях отдельным патогенетическим фактором является доза микроорганизмов, а также вдыхание единичных высоковирулентных микроорганизмов. Ингаляция микробного аэрозоля играет основную роль в патогенезе пневмонии при инфицировании нижних дыхательных путей облигатными возбудителями, такими как *Legionella* spp. В редких случаях проникновение микроорганизмов в легкие может происходить гематогенным путем из внелегочного очага инфекции (эндокардит с поражением трикуспидального клапана) или непосредственно с соседнего инфицированного органа (абсцесс печени) [15, 70].

Диагноз пневмонии, как правило, ставится на основании клинической картины и данных рентгенографии. Диагностика часто бывает затруднена у лиц пожилого и старческого возраста, что в немалой степени обусловлено полиморбидностью, свойственной лицам старше 60 лет. В случаях диагностики пневмонии, когда невозможно провести рентгенографию легких (беременные женщины) или она малоинформативная (тяжелые пациенты в отделении реанимации) можно использовать газовый анализ выдыхаемого воздуха [6].

### 1.2.2 Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой мирового здравоохранения. Распространенность данного заболевания колеблется в различных странах мира от 1 % до 18 %. По оценке ВОЗ на БА приходится примерно 1 % от общего всемирного ущерба от болезней. Ранняя диагностика данного заболевания и назначение адекватной терапии значительно улучшают качество жизни пациентов и уменьшают социально-экономический ущерб данного заболевания [114].

Бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание с выраженной вариабельностью, которое обычно характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения [114]. К факторам риска развития БА можно отнести генетическую предрасположенность, ожирение и пол, а факторами, провоцирующими приступы бронхиальной обструкции, являются частые преимущественно вирусные инфекции, профессиональная сенсibilизация, курение, состояние окружающей среды [114].

В основе патогенеза БА лежит хронический воспалительный процесс, хотя симптомы возникают эпизодически. По литературным данным воспалительный процесс носит универсальный характер и не зависит от клинической формы астмы и возраста пациента. В развитии и поддержании воспаления участвуют более 100 различных медиаторов. Важную роль в патогенезе БА играют структурные изменения бронхов, которые при длительном течении заболевания и отсутствии адекватной терапии могут становиться плохо обратимыми [114]. Воздействие безопасного для здорового человека стимула может вызывать у больного БА сужение дыхательных путей. В результате развивается обратимая бронхообструкция и эпизод появления симптомов. Бронхиальная гиперреактивность связана с воспалительными и восстановительными процессами в дыхательных путях. Механизмы развития ее установлены пока частично и при правильном лечении она, как правило, уменьшается [114].

Классифицируется БА по уровню контроля, фенотипу, степени тяжести и наличию обострения или ремиссии.

Для диагностики БА применяются те же методы, что и для диагностики ХОБЛ. Дополнительно проводится пикфлоуметрия, определяющая пиковую скорость выдоха, а в качестве опросника применяется АСТ-тест (Asthma Control Test – тест по контролю над

астмой). Важным критерием бронхиальной обструкции является соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . Это соотношение должно быть более 0,70, значения ниже указанного критерия позволяют заподозрить бронхиальную обструкцию. В случаях, если у пациента имеются все характерные симптомы БА, но показатели функции внешнего дыхания остаются нормальными, то проводится оценка бронхиальной реактивности с помощью прямых провоцирующих воздействий, например, ингаляции метахолина или гистамина. Такие тесты являются чувствительным методом диагностики БА, но их специфичность ограничена, так как бронхиальная реактивность может отмечаться также у лиц с аллергическим ринитом или при бронхиальной обструкции другого происхождения (бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ и т.д.). Тип воспаления и его активность при БА можно определить по анализу спонтанно продуцируемой или индуцированной мокроты. Нередко при БА проводится оценка аллергического статуса, так как выявление конкретных аллергенов позволяет установить индивидуальные факторы риска развития приступов [114].

Достаточно сложной проблемой представляется дифференциальная диагностика ХОБЛ и БА [71, 114]. В основе обоих заболеваний лежит воспаление дыхательных путей. Для ХОБЛ характерно развитие частично обратимой бронхиальной обструкции, которая прогрессирует, особенно под воздействием вредных частиц или газов. При БА длительный контакт с повреждающими агентами также может приводить к развитию необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции и воспалительной реакции с чертами, характерными как для бронхиальной астмы, так и для ХОБЛ [114]. Таким образом, несмотря на то, что БА и ХОБЛ – это два самостоятельных заболевания бронхолегочной системы, они имеют некоторые общие черты и могут сочетаться у одного человека [71]. Следует отметить, что одним из методов, позволяющим разделить эти два заболевания, является анализ выдыхаемого воздуха [8, 109, 112, 141].

### 1.2.3 Туберкулез легких

Туберкулез легких – это инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза (МБТ), с преимущественно аэрогенным путем передачи возбудителя и респираторным заражением, при котором развивается специфический гранулематозный процесс в легких [37]. Основным методом борьбы с этим опасным заболеванием является своевременное и достоверное выявление и лечение больных, что особенно актуально в регионах с неблагоприятной по туберкулезу эпидемиологической ситуацией [44]. Особенно важна диагностика так называемых малых форм туберкулеза легких, когда процесс ограничен двумя сегментами. При этих формах процесс по рентгенологической

картине часто схож с пневмонией, нет очагов распада и бактериовыделения, поэтому такие больные могут длительно проходить лечение в общей лечебной сети. Несвоевременное выявление малых форм туберкулеза легких может приводить к развитию диссеминированного процесса или казеозной пневмонии с распадом ткани легкого и выделением микобактерий [37]. Находясь в общей лечебной сети, такие пациенты способствуют распространению туберкулеза легких.

Основными методами диагностики туберкулеза легких является рентгенография легких и бактериоскопическое исследование мокроты. Но туберкулез легких может протекать и без bacilloexcretion, поэтому его трудно дифференцировать с другими заболеваниями легких [23]. Длительное время для выявления туберкулеза легких среди взрослого населения применяется рентгенологический метод. Для туберкулеза легких наиболее характерно верхнедолевое поражение, в частности, 1-го, 2-го, 6-го сегментов, но возможна и другая локализация инфильтрата, например, в средней и нижней долях легкого. В таких случаях дифференциальная диагностика туберкулеза легких и пневмонии бывает трудна [38].

Для туберкулеза легких характерно большое многообразие клинических симптомов, которые варьируют в широких пределах по выраженности и тяжести. Наиболее характерными из них являются длительный кашель, обычно с выделением мокроты, быстрая утомляемость, слабость, длительно сохраняющаяся субфебрильная и фебрильная температура тела, потеря массы тела, ухудшение аппетита, повышенная потливость, особенно ночная, боли в грудной клетке, кровохарканье [37, 38]. Перечисленные симптомы могут также встречаться у больных с другими бронхолегочными заболеваниями, такими как пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ и др.

Перечисленные выше данные указывают на актуальность поиска методов экспресс-диагностики туберкулеза легких. В работе [44] авторы предлагают использовать для этой цели исследование выдыхаемого воздуха обследуемых лиц с помощью оптико-акустического газоанализатора. Проведенное ими исследование показало, что анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха позволяет в большинстве случаев предположить наличие у пациента туберкулеза легких. В перспективе такая методика может позволить вовремя выявлять больных туберкулезом в общей лечебной сети и направлять их для дальнейшего обследования в специализированные учреждения, а также проводить дифференциальную диагностику туберкулеза и других заболеваний, имеющих сходную клинико-рентгенологическую картину [44].

### 1.3 Анализ выдыхаемого воздуха и методы его проведения

Обязательным условием существования живых организмов является дыхание, в процессе которого непрерывно происходит газообмен живого организма с окружающей средой [31]. В основе газообмена лежат процессы интенсивного поглощения кислорода и выделения паров воды и углекислого газа. Кроме кислорода, водяного пара и углекислого газа в выдыхаемом воздухе находятся другие газообразные соединения, которые образуются в организме в ходе метаболических процессов и присутствуют в выдыхаемом воздухе в очень малых количествах (концентрация менее  $10^{-6}$  %). В настоящее время известно, что выдыхаемый человеком воздух является сложной смесью около 600 летучих соединений [59]. Определение концентрации этих соединений и их идентификация могут помочь в диагностике многих заболеваний, поэтому, сегодня большое внимание уделяется изучению состава выдыхаемого человеком воздуха и применению этих данных для диагностики болезней [8, 39].

#### 1.3.1 История исследования выдыхаемого воздуха

История применения выдыхаемого воздуха для диагностики различных болезней начинается с древних времен. Уже тогда врачи умели различать по запаху некоторые болезни. Такой метод применяется и в настоящее время. Например, сладковатый «печеночный запах» в выдыхаемом больным воздухе обусловлен нарушением обмена ароматических соединений и накоплением продуктов распада метионина – метилмеркаптана, что наблюдается при печеночной коме. Восприятие запаха довольно индивидуально, чувствительность носа не может обеспечить научный подход к изучаемому явлению, ориентироваться на запах невозможно в процессе исследований, поэтому в дальнейшем ученые стали изучать выдыхаемый воздух с помощью различных инструментов [35].

До середины XVIII века воздух считали элементом – однородным веществом, которое никакими силами нельзя расщепить на еще более простые составные части [35]. Однако нашлись смельчаки, которые занялись изучением состава воздуха. Этот период изучения воздуха ознаменовался открытием кислорода и изучением его свойств. В 1784 году французский естествоиспытатель Антуан Лоран Лавуазье вместе с известным физиком и математиком Симоном Лапласом провели первое лабораторное исследование выдыхаемого воздуха у морских свинок. Они установили, что выдыхаемый воздух состоит из удушливой части, дающей угольную кислоту, и инертной части, которая выходит из легких без изменений. Эти части позже были названы углекислым газом и азотом. «Из всех явлений жизни нет более поразительного и заслуживающего внимания, чем дыхание», — пророчески писал А.Л. Лавуазье [35, 67].

В середине XIX века немецкий врач А. Небельтау впервые использовал исследование выдыхаемого воздуха для диагностики заболеваний, в частности, нарушения обмена углеводов [35]. Он разработал способ определения малых концентраций ацетона в выдыхаемом воздухе. Больному предлагалось выдыхать в трубку, опущенную в раствор йодата натрия. Ацетон, содержащийся в выдыхаемом воздухе, восстанавливал йод, при этом изменялся цвет раствора, по которому А. Небельтау довольно точно определял концентрацию ацетона [35].

В 1874 г. английский врач Ф. Ансти применил сходную методику для того, чтобы решить вопрос, усваивается ли алкоголь в организме или выводится, не перерабатываясь [35]. Выдыхаемый воздух он пропускал через раствор окисляющей смеси бихромата калия и серной кислоты, цвет раствора при этом менялся от красно-коричневого к зеленому из-за превращения Cr(VI) в Cr(III). Проведя комплексное исследование, Ансти установил, что суммарное количество выводимого алкоголя (не только при выдохе, но и другими путями) много меньше, чем было введено в организм. До этого времени многие ученые полагали, что алкоголь выводится из организма, не усваиваясь. Этот метод сегодня используется в дыхательном тесте на алкоголь [35].

В конце XIX — начале XX века количество исследований по изучению состава выдыхаемого воздуха резко возросло, что было связано, прежде всего, с потребностями военно-промышленного комплекса. В 1914 году в Германии была спущена на воду первая подводная лодка «Лолиго», что стимулировало поиск новых способов получения искусственного воздуха для дыхания под водой. Фриц Хабер, разрабатывая химическое оружие (первые отравляющие газы) с осени 1914 г., параллельно разрабатывал защитную маску с фильтром. Первая газовая атака на фронтах Первой мировой войны 22 апреля 1915 года привела к изобретению в том же году противогаза. Развитие авиации и артиллерии сопровождалось строительством бомбоубежищ с принудительной вентиляцией. Изобретение ядерного оружия стимулировало проектировку бункеров для длительного пребывания в условиях ядерной зимы, развитие космической науки требовало создания новых поколений систем жизнеобеспечения с искусственной атмосферой. Все эти задачи по разработке технических устройств, обеспечивающих нормальное дыхание в замкнутых пространствах, могли быть решены только при условии изучения состава вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Кроме углекислого газа, кислорода и азота, в выдыхаемом воздухе были обнаружены пары воды, ацетон, этан, аммиак, сероводород, окись углерода и некоторые другие вещества [35].

Качественный прорыв в изучении состава выдыхаемого воздуха был сделан в начале XX века, когда начала применяться масс-спектрография (Томпсон, 1912) и хроматография [31, 33]. Эти аналитические методы позволяли определять вещества, находящиеся в очень низких концентрациях в выдыхаемом воздухе [31, 33].

Активное развитие методов диагностики, связанных с анализом состава выдыхаемого воздуха, началось в 80-х годах XX века. Это объясняется накоплением углубленных знаний о протекающих в живом организме молекулярных процессах и интенсивным развитием инструментальных методов высокочувствительного газового анализа [35, 33].

В 1971 г. лауреат Нобелевской премии по химии Лайнус Полинг заинтересовался составом выдыхаемого воздуха [35]. Он пропускал воздух через трубку из нержавеющей стали, охлаждаемую сухим льдом, а затем собирал образовавшийся конденсат. Это позволило концентрировать вещества, содержание которых в выдыхаемом воздухе было незначительно. Затем конденсированные компоненты он анализировал с помощью газового хроматографа и масс-спектрографа. Полинг обнаружил в выдыхаемом воздухе около 250 соединений [35]. Последующие исследования показали, что соединений в выдыхаемом человеком воздухе гораздо больше, примерно более 600 летучих органических соединений (например,  $C_5H_{12}$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $C_6H_6$ ). Далеко не для каждого из них установлено, в результате каких процессов они возникают. Совместные усилия химиков и биологов постепенно расширяют круг веществ, дающих полезную информацию об организме [35].

В настоящее время накоплен достаточно большой объем данных, свидетельствующих о возможности использования газообразных биомаркеров в диагностике. В таблице 2 перечислены некоторые газообразные соединения, для которых было отмечено изменение их содержания в выдыхаемом воздухе при различных заболеваниях [36]. Каждое из перечисленных соединений характеризуется своей особенной ролью в жизни организма, специфическими механизмами образования и фармакокинетикой. Закономерности образования и превращения в организме для большинства газообразных молекул и летучих органических соединений (ЛОС) еще недостаточно хорошо изучены и требуют дальнейшего глубокого анализа [36, 59].

Заболевания и сопутствующие им газы в выдыхаемом воздухе [36]

Заболевания	Маркерный газ	Концентрация
Инфицирование бактерией <i>Helicobacter pylori</i> ; прохождение пищи через желудочно-кишечный тракт; дисфункция печени, в том числе цирроз; избыточный рост бактерий; дисфункция поджелудочной железы; метаболизм желчи; метаболизм глюкозы	Диоксид углерода (CO <sub>2</sub> )	>4 %
Анемии (гемолитические, сидеробластные, серповидноклеточная); гемангиомы, гемоглобинурия, инфекции, инфекция дыхательных путей	Монооксид углерода (CO)	>2 %
ХОБЛ; астма; инфекция верхних дыхательных путей; ринит; воспалительные процессы в желудке (гастрит), в том числе инфекция <i>Helicobacter pylori</i> ; рак органов пищеварения; тяжелый сепсис; хронические инфекционные воспалительные процессы (гастрит, гепатит, колит)	Оксид азота (NO)	10-100 ppb
Функция поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите и диетическом разбалансе; тяжелая сердечная недостаточность; рак легкого	Ацетон (C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O)	4-20 ppm
Заболевания центральной нервной системы; сахарный диабет; алкоголизм	Метанол, этанол, ацетальдегид	>500 ppm 4-20 ppm
Почечная недостаточность; при нефритах; гипертонической болезни; атеросклерозе почечных артерий; токсикозе, токсических поражениях печени, при желтухе, гепатите, циррозе печени, токсическом гепатите, раке легкого	Аммиак (NH <sub>3</sub> )	>1 ppm
Расстройства желудочно-кишечного тракта	Метан (CH <sub>4</sub> )	≥5 %

Примечание: ppm, ppb – одна молекула на миллион или миллиард молекул воздуха соответственно.

### 1.3.2 Материалы и методы, применяемые для анализа выдыхаемого воздуха

Определение микросостава выдыхаемого воздуха относится к числу наиболее сложных аналитических задач. В связи с этим лишь немногие физико-химические методы определения следовых количеств газообразных веществ нашли применение в этой области исследований. Среди них такие, как газовая хроматография (ГХ), масс-спектрометрия, совмещенная с газохроматографическим разделением (МС-ГХ), электрохимические сенсоры (ЭХ), УФ-хемолюминесценция (УФХЛ) и инфракрасная спектроскопия (ИКС) [59, 156].

Наиболее часто для анализа веществ, находящихся в следовых количествах в сложных газовых смесях, применяется газовая хроматография. Чувствительность данного метода составляет  $1-10^3$  млрд<sup>-1</sup>, тогда как селективность довольно низкая. Ограничением применения газовой хроматографии является необходимость предварительного концентрирования или уменьшение объема анализируемой пробы. Например, для достижения требуемой чувствительности детектирования гидрокарбонатов методом ГХ применяется предварительное концентрирование проб выдыхаемого воздуха на твердых сорбентах, выбор которых достаточно сложен, а внешние условия могут сделать результаты анализа неподдающимися интерпретации. С помощью метода ГХ эффективно удается проводить детектирование ацетона в выдыхаемом воздухе при остром деструктивном панкреатите, определять концентрации 8-изопростана при остром респираторном дистресс-синдроме и некоторых лейкотриенов (В4, Е4, D4) в выдыхаемом воздухе при ХОБЛ [31, 59, 75, 87]. Исследовательские лаборатории, как правило, ограничены в использовании методов ГХ из-за громоздкости и сложности оборудования, а также необходимости квалифицированного обслуживания [59].

Одним из часто применяемых методов качественного и количественного анализа состава выдыхаемого воздуха является масс-спектрометрия с газохроматографическим разделением (МС-ГХ). Газохроматографическое разделение пробы выдыхаемого воздуха позволяет отделить следы исследуемых веществ от мешающих  $N_2$ ,  $O_2$ ,  $CO_2$  и  $H_2O$ , таким образом, повышается точность и селективность выделения искомым веществ. Чувствительность метода при правильной пробоподготовке может достигать 1 млрд<sup>-1</sup>. МС-ГХ применялась в работах Phillips M. для анализа сложных органических веществ в выдыхаемом воздухе с целью диагностики рака легких, рака молочной железы [59, 60]. В работе [108] данный метод газоанализа использовался для определения летучих органических соединений (ЛОС) в выдыхаемом воздухе больных ХОБЛ. Преимуществом этого метода является его чувствительность и селективность при исследовании ЛОС средней массы в диапазоне от 70 до 300 а.е.м. (атомная единицы массы). Кроме того, для анализа достаточен объем выдыхаемого воздуха порядка 10

мл, и за одно измерение можно получить наиболее полный спектр соединений, входящих в состав выдыхаемого воздуха [59]. Однако существует и ряд ограничений применимости метода, которые связаны с искажением состава пробы, с проблемами селективности детектирования и идентификации спектров, а также следует отметить, что время анализа достаточно велико, а сам прибор достаточно сложный, громоздкий и дорогостоящий [59].

Для определения неорганических газообразных соединений, например,  $O_2$ ,  $CO$ ,  $CO_2$ ,  $NO$ ,  $NO_2$ ,  $H_2S$ ,  $SO_2$ ,  $HCN$ ,  $HCl$ ,  $Cl_2$ , используются электрохимические датчики. Эти анализаторы являются простыми и надежными приборами. Однако, их использование имеет серьезные недостатки, такие как низкая селективность, которая усугубляется при наличие паров воды и при анализе сложных газовых смесей, и невысокая чувствительность. Для улучшения селективности применяются различные ловушки и фильтры, но эти приспособления могут неконтролируемо пропускать некоторые газы, а также они могут засоряться. Примером использования такого датчика является определения эндогенного  $CO$  в выдыхаемом воздухе при гемолитической болезни новорожденных [59, 134, 147].

Ультрафиолетовые хемоллюминесцентные сенсоры (УФХС) применяются для определения таких соединений, как  $NH_3$ ,  $NO_x$ ,  $SO_2$ ,  $H_2S$ ,  $O_3$ , которые регистрируются по эмиссии фотонов, возникающей при химическом взаимодействии. Проба воздуха, необходимого для анализа составляет всего 1-10 мл, а чувствительность метода составляет  $1 \text{ млрд}^{-1}$  при быстроедействии менее 1 с. УФХС применяется для определения эндогенного  $NO$  с целью диагностики БА. Эта методика успешно применяется даже у новорожденных [59, 130, 134]. Важной особенностью метода является то, что он не чувствителен к  $CO_2$ ,  $CO$ ,  $H_2O$ , этанолу и органонитратам. Недостатком этого метода является то, что при измерении  $NO$  в качестве газа-реагента используется  $O_3$ , а при проведении анализа озон может реагировать с другими компонентами газовой смеси и нарушать результаты измерений [59].

Одним из высокочувствительных методов газоанализа является оптико-акустическая спектроскопия (ОАС), особенно при использовании лазерных источников излучения и внутрирезонаторного оптико-акустического датчика поглощения [50, 59]. ОАС применима для детектирования газообразных веществ, в спектре которых имеются линии поглощения вблизи линий генерации источника излучения, в качестве которого может, например, выступать  $CO_2$ - или  $CO$ -лазер, или перестраиваемые диодные лазеры. Оптико-акустические газоанализаторы обладают низким пределом обнаружения, хорошим временным разрешением и достаточной селективностью. При оптимальных условиях предел чувствительности может составлять  $\sim 0,01 \text{ млрд}^{-1}$  при быстроедействии в несколько секунд. Оптико-акустический газоанализатор позволяет

использовать выдыхаемый воздух без дополнительной пробоподготовки, а объем необходимой пробы составляет всего 10 мл. Анализ можно проводить в режиме реального времени, постоянно закачивая исследуемое вещество в прибор [16, 50, 59, 72]. Метод ОАС широко используется для анализа качественного состава загрязнений атмосферного воздуха, а также нашел свое применение для анализа выдыхаемого воздуха с целью диагностики туберкулеза легких, ХОБЛ и рака легких [26, 42, 44, 82].

В исследованиях [12, 22, 50] для проведения газоанализа выдыхаемого воздуха был выбран оптико-акустический газоанализатор на основе  $\text{CO}_2$ -лазера. Основанием для такого выбора послужило то, что оптико-акустическая регистрация не требует большого объема исследуемой газовой пробы, а  $\text{CO}_2$ -лазер обладает большой мощностью, что обеспечивает высокую чувствительность.

Для проведения исследований выдыхаемого человеком воздуха используется либо непосредственно выдыхаемый воздух, либо КВВ, который образуется путем охлаждения и последующей конденсации выдыхаемого воздуха [8, 56]. Для получения КВВ необходимо достаточно большое количество воздуха: 1-3 мл. конденсата образуется за 10-15 минут спокойного дыхания, что не всегда возможно при обострении или тяжелом течении какого-либо заболевания легких [31, 121]. С физической точки зрения КВВ является продуктом конденсации аэрозольной составляющей воздуха [56]. Конденсация воздуха производится с помощью сухого или жидкого льда, реже с помощью жидкого азота [31, 56]. При охлаждении происходит конденсация паров воды, т.е. образуются капли, на которых осаждаются и растворяются другие компоненты воздуха. Растворение газов, содержащихся в выдыхаемом воздухе, в полученной жидкости происходит согласно коэффициентам растворения [56]. На растворимость летучих соединений влияет температура охлаждения, поэтому выбор оптимальной температуры важен для получения конденсата. Например, известно, что концентрация аммиака снижается, если конденсат собирается в твердой фазе, а не в жидкой [121].

Помимо аэрозольной составляющей выдыхаемый воздух включает в себя более 600 газообразных соединений, которые образуются в организме человека в процессе различных метаболических процессов и могут служить маркерами разных болезней. Концентрация этих соединений, как правило, мала, а концентрация веществ, затрудняющих анализ, велика, поэтому необходим точный и высокочувствительный метод анализа. Предпочтение отдается прямым методам анализа без дополнительного концентрирования, конденсирования или обогащения выдыхаемого воздуха [58]. Таким методом является анализ выдыхаемого воздуха, который в большей степени представляет собой анализ газообразных веществ, не требует дополнительного оборудования и пробоподготовки, а объем необходимой пробы воздуха может

составлять всего несколько миллилитров, что соответствует 2-3 секундам спокойного дыхания [56].

## **1.4 Применение анализа выдыхаемого воздуха для диагностики и мониторинга различных заболеваний**

Анализ выдыхаемого воздуха используется для диагностики и мониторинга различных патологических состояний организма человека. Выбор метода и субстрата газоанализа зависит от задачи, которая стоит перед исследователем, а также от имеющейся аппаратуры.

### **1.4.1 Конденсат выдыхаемого воздуха как метод диагностики бронхолегочных заболеваний**

Анализ КВВ применяется для диагностики болезней легких, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сахарного диабета и многих других. Большинство представленных в литературе работ, касающихся КВВ, посвящено количественному определению тех или иных веществ и соединений при различных патологиях респираторного тракта. В данном разделе параграфа 1.4 представлен обзор данных, посвященных использованию КВВ для диагностики и мониторинга болезней легких.

При бронхолегочных заболеваниях наблюдается изменение концентраций некоторых веществ в КВВ. Перекись водорода ( $H_2O_2$ ) образуется воспалительными клетками и в большой концентрации может оказывать цитотоксическое действие на эпителий бронхов, вызывая их гиперреактивность. Увеличение концентрации  $H_2O_2$  в дыхательных путях вызывает рост ее концентрации и в выдыхаемом воздухе. Э.Х. Анаев в своей статье [5] отмечает, что у больных БА регистрируются более высокие значения  $H_2O_2$  по сравнению со здоровыми людьми независимо от возраста пациента.

А. Antezak et al. [84, 127] провели анализ изменения уровня  $H_2O_2$  в КВВ под влиянием противовоспалительной терапии, в частности при лечении ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) – бекламетазоном – при бронхиальной астме. В исследование было включено 17 больных бронхиальной астмой, 11 из которых получали бекламетазон, 6 – плацебо, и контрольная группа из десяти здоровых добровольцев. У всех участников исследования были проведены оценка функции легких и измерение концентрации  $H_2O_2$  в КВВ. Через 4 недели в группе активного лечения (применение бекламетазона) наблюдалось значительное снижение уровня  $H_2O_2$  в КВВ по сравнению с группой, получавшей плацебо. У пациентов, принимавших ИГКС, было отмечено улучшение функции легких и выявлена отрицательная корреляция между  $ОФВ_1$  и концентрацией  $H_2O_2$  в КВВ. Авторы исследования

показали, что применение ИГКС снижает концентрацию  $H_2O_2$  в КВВ, а снижение концентрации  $H_2O_2$  в свою очередь отражает противовоспалительную активность ИГКС [84, 127]. Подтверждением противовоспалительной активности ИГКС и того, что  $H_2O_2$  может являться маркером активности окислительного стресса является исследование, проведенное ранее I. Horvath et al. [96]. В данной работе [96] определялась концентрация  $H_2O_2$  в КВВ, и проводился корреляционный анализ между ее концентрацией, показателями функции внешнего дыхания, в частности  $PC_{20}OФВ_1$ , и количеством эозинофилов в мокроте пациентов с бронхиальной астмой ( $PC_{20}OФВ_1$  – это такая концентрация метахолина, которая при ингаляции вызывает падение  $OФВ_1$  на 20%). Проводя тест с метахолином, авторы исследования оценивали реактивность дыхательных путей. После ингаляции физиологического раствора пациенты вдыхали двойную дозу метахолина в течение 5 вдохов с трехминутными интервалами, после каждого вдоха производилось измерение  $OФВ_1$  до тех пор, пока значения  $OФВ_1$  не снижались на 20% от исходного. Затем рассчитывалась концентрация метахолина, которая вызывала снижение  $OФВ_1$  на 20% от исходного. Было выделено три группы пациентов: со стабильным течением БА, которые постоянно получали ИГКС; пациенты, получающие только  $\beta_2$ -агонисты по требованию; пациенты с тяжелой БА, получающие как ингаляционные, так и пероральные кортикостероиды. В качестве контрольной группы исследовались здоровые добровольцы. Наиболее высокий уровень  $H_2O_2$  в КВВ был определен у пациентов-астматиков, получавших только  $\beta_2$ -агонисты по требованию, и у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. У больных, которые постоянно получали ИГКС, данный показатель оказался близок к показателю здоровых людей. Для пациентов с неконтролируемой БА была получена отрицательная корреляция между концентрацией  $H_2O_2$  в КВВ и  $PC_{20}OФВ_1$  и положительная корреляция между концентрацией  $H_2O_2$  в КВВ и количеством эозинофилов в индуцированной мокроте. На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод о том, что концентрация  $H_2O_2$  в КВВ является одним из показателей активности воспаления и окислительного стресса в дыхательных путях, наряду с другими уже изученными маркерами [96].

Концентрация  $H_2O_2$  в КВВ повышается не только при БА, но и при других воспалительных заболеваниях легких, таких как бронхоэктатическая болезнь, остром респираторном дистресс-синдроме, ХОБЛ [5, 127]. При ХОБЛ уровень  $H_2O_2$  в КВВ повышен по сравнению с уровнем  $H_2O_2$  в КВВ здоровых людей, и при обострении болезни наблюдается его дальнейшее увеличение. Следует заметить, что не было получено достоверных различий в концентрации  $H_2O_2$  у курящих, бывших курильщиков и некурящих пациентов со стабильным течением ХОБЛ, то есть курение не приводит к росту концентрации  $H_2O_2$  в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ [93, 124, 125]. Курение сигарет вызывает выработку ряда сильных

провоспалительных факторов, и поэтому высокий уровень  $H_2O_2$  был найден в КВВ у «здоровых» курильщиков по сравнению с некурящими здоровыми лицами [127]. Нужно отметить, что концентрация  $H_2O_2$  в КВВ в два раза выше у курильщиков, не имеющих симптомов ХОБЛ, и в пять раз выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими здоровыми людьми [113].

Для оценки активности воспаления в бронхах используется определение в КВВ концентрации эйкозаноидов, метаболитов арахидоновой кислоты, являющихся медиаторами воспаления. К данной группе относятся такие соединения, как простогландины, тромбоксан, лейкотриены, изопростаны. При идиопатическом фиброзирующем альвеолите (ИФА) повышается уровень 8-изопростана в КВВ. Концентрация этого вещества коррелирует с тяжестью заболевания, что позволяет использовать 8-изопростан как маркер активности воспаления при ИФА [5]. При ХОБЛ это соединение служит маркером окислительного стресса. P. Montuschi et al. [107] показали, что концентрация 8-изопростана в КВВ у пациентов с ХОБЛ, как курящих, так и некурящих, в 1,8 раза выше чем, у здоровых курильщиков. У некурящих здоровых лиц концентрация данного соединения в КВВ в 2,2 раза ниже, чем у здоровых курильщиков [9, 107]. В КВВ пациентов с легкой БА уровень концентрации 8-изопростана в 2 раза выше по сравнению с уровнем у здоровых людей, а при тяжелой форме заболевания концентрация в 3 раза выше, чем у больных с легкой БА, независимо от лечения ИГКС. Увеличение концентрации 8-изопростана в КВВ говорит об интенсивном воспалительном процессе в дыхательных путях, так как это соединение отражает активность окислительного стресса [5].

Окислительный стресс и антиоксидантный дисбаланс играют важную роль в патогенезе ХОБЛ. Продукты перекисного окисления липидов, а именно альдегиды, могут стать маркерами оксидант-индуцированного повреждения легких [3, 9, 78]. M. Corradi et al. [79] изучили содержание альдегидов, в частности малонового диальдегида, гексаналя, гептаналя и нонаналя в КВВ у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ, а также у курящих и некурящих здоровых респондентов. Повышение малонового диальдегида, гексаналя и гептаналя было отмечено в КВВ пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими лицами, тогда как, по сравнению с КВВ здоровых курильщиков в КВВ больных ХОБЛ была повышена только концентрация малонового диальдегида. Концентрация этого вещества была повышена у здоровых курильщиков по сравнению со здоровыми некурящими лицами [3, 79, 121]. Определение концентрации альдегидов в КВВ можно применять в диагностике окислительного стресса и оценке эффективности применения антиоксидантных лекарственных средств [9, 78, 79]. Для контроля эффективности применения кортикостероидной терапии при бронхиальной астме можно использовать уровень малонового диальдегида в КВВ. Massimo Corradi и Antonio

Mutti [97] выявили, что использование ИГКС влияет на уровень малонового диальдегида. Под влиянием лечения ИГКС происходит снижение концентрации малонового диальдегида в КВВ у пациентов с БА [78, 97].

Э.Х.Анаев [5] предлагает использовать уровень лейкотриенов в КВВ пациентов с ХОБЛ и БА для оценки эффективности лечения антагонистами лейкотриеновых рецепторов, так как в ряде исследований было показано, что при ХОБЛ в КВВ увеличивается концентрация LTB-4. При тяжелой и среднетяжелой БА в КВВ обнаруживается высокий уровень LTE-4, LTC-4, eLTD-4, LTB-4 [5, 97].

В исследовании, проведенном И.Д. Дугаровой и соавт., [73] оценивалась концентрация цитокинов, в частности интерлейкинов -4, -6, -8, -13 (IL-4, IL-6, IL-8, IL-13), фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), в разные периоды течения БА. Уровень цитокинов определялся в сыворотке крови и в КВВ у здоровых людей и пациентов с БА. Всего в исследование было включено 28 пациентов с БА средней степени тяжести (14 – стадия обострения, 14 – стадия ремиссии) и 14 здоровых добровольцев без признаков бронхолегочной патологии. Каждому участнику исследования проводилась оценка функции внешнего дыхания. Уровень всех указанных выше веществ, кроме IL-8, удалось определить только в половине проб сыворотки крови и практически во всех образцах КВВ, поэтому дальнейшая оценка результатов проводилась по образцам КВВ. Было отмечено повышение IL-4 в КВВ пациентов с БА, как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии, по сравнению со здоровыми лицами на 46 % и 44 % соответственно. При обострении БА концентрация IL-13 в КВВ повышалась на 43 % по сравнению с контрольной группой. Проведя статистический анализ, авторы получили отрицательную корреляцию ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) между уровнем IL-4 в КВВ и значением ОФВ<sub>1</sub> при обострении исследуемого заболевания. Они объясняют это тем, что IL-4 участвует в запуске воспалительной реакции аллергического типа и развитии бронхообструкции. Прямая зависимость была выявлена между концентрациями IL-13 и IL-6 в КВВ ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ) в группе больных с ремиссией БА. По мнению авторов исследования [73], это свидетельствует о сохраняющейся воспалительной активности. В пользу наличия воспалительного процесса при ремиссии БА свидетельствует положительная корреляция между уровнем IL-13 и значением ОФВ<sub>1</sub> ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, был сделан вывод о том, что определение уровня цитокинов в КВВ может быть использовано для оценки тяжести состояния пациента и степени эффективности лечения [73].

Исследования последних лет показали, что NO участвует во многих процессах, происходящих в организме, поэтому было важно изучить механизмы его образования в организме и взаимосвязь их с патологическими процессами, а также изучить возможность использования NO как молекулы - биомаркера при некоторых нозологиях [126, 138].

Определение концентрации NO в КВВ является достаточно чувствительным методом для оценки активности воспаления и тяжести течения БА. В ряде исследований [117, 154] выдыхаемый NO предлагается использовать как альтернативу бронхоскопии при оценке воспаления в бронхах, и этот метод одинаково эффективно воспроизводился и сравнивался в различных центрах. Э.Х. Анаев [5] провел обзор данных, касающихся определения содержания NO и его производных в КВВ. В своей статье он указывает на то, что при обострении БА в КВВ обнаруживается высокий уровень нитритов. В результате реакции NO и супероксидных анионов в дыхательных путях образуется пероксинитрит, который распадается до стабильного нитротирозина. Т. Hanazawa et al. [116] в своей работе показали, что это соединение может быть одним из маркеров окислительного стресса при БА. Нитротирозин обнаруживается в КВВ здоровых людей. Отмечается, что его содержание повышено в КВВ у больных с легкой БА и снижено у пациентов с тяжелой БА, получающих базисную терапию ИГКС. Авторы [154] исследования выявили достаточно сильную корреляцию ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ) между концентрацией нитротирозина и NO в КВВ. Уровень концентрации NO в КВВ может применяться для оценки качества противовоспалительной терапии при БА. Снижение концентрации оксида азота (II) наблюдается в течение 6 часов после приема одной дозы гормонального препарата через небулайзер и в течение 2-3 дней при лечении ИГКС [117]. NO представляет собой высокоактивный свободный радикал, конечными продуктами окисления которого являются  $NO_2$  и  $NO_3$ , и концентрация  $NO_2/NO_3$  повышена в КВВ пациентов с БА по сравнению с КВВ здоровых людей. Под влиянием лечения ИГКС этот показатель снижается [84]. Достоверное увеличение концентрации нитротирозина и  $NO_2/NO_3$  отмечено при обострении муковисцидоза у детей и при тяжелом течении данной болезни у взрослых [84].

Принято считать, что определение NO в выдыхаемом воздухе применяется для диагностики и мониторинга БА, но NO может использоваться и как маркер нестабильности состояния у пациентов с ХОБЛ. Результаты ряда проведенных исследований [76, 86, 105] показали, что концентрация NO в выдыхаемом воздухе пациентов с ХОБЛ вне обострения ниже, чем у курящих и некурящих астматиков. Пациенты с нестабильным ХОБЛ имеют более высокую концентрацию NO в КВВ, чем курящие или некурящие пациенты со стабильным течением ХОБЛ [76, 86, 105]. Подтверждением того, что метаболиты NO играют важную роль в воспалительном процессе при ХОБЛ является то, что уровень нитритов и нитрозотиола повышен в КВВ у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [5]. Для больных ХОБЛ выявлена обратная корреляция между значением  $ОФВ_1$  и уровнем нитротирозина в отличие от пациентов с БА [5, 9].

В целом можно отметить, что данные разных авторов относительно использования измерения NO в выдыхаемом воздухе различаются, но, тем не менее, если клиническое

применение измерения концентрации одного NO в КВВ достаточно ограничено, то в сочетании с другими методиками этот метод помогает в диагностике бронхолегочных заболеваний [9].

В дополнение к применяемому для мониторинга окислительного стресса при ХОБЛ анализу CO и NO P. Paredi et al. [110] предложили использовать определение концентрации этана в КВВ. Они установили у пациентов с ХОБЛ, не получавших лечение гормональными препаратами, более высокий уровень этана в КВВ, чем у тех, кто принимал как ингаляционные, так и пероральные кортикостероиды. Авторами исследования была выявлена корреляция между уровнем этана в выдыхаемом воздухе больных ХОБЛ и  $ОФВ_1$  [8, 9, 110].

Для оценки воспалительного процесса в бронхолегочной системе применяется определение уровня рН КВВ. Э.Х. Анаев и др. [4] изучили изменение уровня рН КВВ при различных легочных заболеваниях. В исследование было включено 153 здоровых добровольца (из них 51 курильщик) и 615 пациентов с различными легочными заболеваниями (бронхиальная астма, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, внебольничная пневмония, муковисцидоз, ИФА). Уровень рН в КВВ всех больных оказался намного ниже, чем в группе здоровых. У здоровых некурящих лиц данный показатель выше, чем у здоровых курильщиков. Наименьшие значения уровня рН были найдены авторами исследования у пациентов с внебольничной пневмонией в разгар болезни и у пациентов с ИФА. На фоне проведения антибиотикотерапии определялся достоверный прирост уровня рН в КВВ при обоих заболеваниях. Э.Х. Анаев и др. не обнаружили различий между уровнем рН в КВВ пациентов с ХОБЛ и здоровых курильщиков [4]. К. Kostikas et al. [127, 140] наблюдали у пациентов с ХОБЛ и бронхоэктатической болезнью более низкие значения рН, чем у пациентов с БА. Отмечено, что при обострении как ХОБЛ, так и БА наблюдаются более низкие значения рН, чем в ремиссии этих заболеваний. При проведении противовоспалительного лечения ИГКС значения рН КВВ возрастают [4, 104, 123]. Таким образом, степень активности воспалительного процесса в дыхательных путях можно определять по уровню рН КВВ, так как чем более выражено воспаление, тем выше ацидоз КВВ. Динамическое определение рН КВВ может быть использовано для оценки эффективности проводимого противовоспалительного лечения при различных заболеваниях легких [4].

Важными этиологическими факторами развития ХОБЛ являются курение и работа на вредных производствах. По данным М. Corradi и А. Mutti [97], у пациентов с ХОБЛ и большим стажем курения отмечаются более высокие уровни токсичных элементов, содержащихся в сигаретах, например свинца, кадмия и алюминия, в выдыхаемом воздухе по сравнению с некурящими лицами. Эти вещества могут дать количественную оценку накопления токсичных элементов в тканях-мишенях [9, 97]. В ряде исследований была показана связь между воздействием кадмия и развитием эмфиземы. Определение токсичных металлов в КВВ

пациентов с ХОБЛ может иметь отношение к пониманию патогенеза заболевания [5, 120], а также служить методом оценки долговременного влияния табачного дыма на человека [9].

Анализ КВВ используется не только при хронических заболеваниях, таких как ХОБЛ и БА, но и при острых состояниях. В.Д. Алякринская и С.И. Комар [2] исследовали уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и каталазы в КВВ при внебольничной пневмонии. В исследование было включено 75 человек, из которых 37 больных нетяжелой внебольничной пневмонией и 38 здоровых добровольцев. Для острой фазы внебольничной пневмонии характерно увеличение полиненасыщенных жирных кислот, первичных и вторичных продуктов ПОЛ в КВВ. Полученные результаты могут служить основой для разработки метода диагностики острой фазы воспаления легких тем больным, которым противопоказано или невозможно проведение традиционного рентгенологического исследования [2, 8].

М.Ю. Хасина и В.И. Киселев [30] провели оценку состояния минерального обмена в легких при внебольничной пневмонии, определяя уровень 12 элементов (Al, B, Ba, Ca, Cr, Cu, Mg, Mn, Fe, Na, Sr, Zn) в КВВ. Было обследовано 102 здоровых человека и 46 больных внебольничной пневмонией. В проведенной работе [30] показано, что в КВВ превалируют натрий, кальций и магний. При остром воспалении уровень всех элементов значительно уменьшается, особенно уровень хрома, меди и стронция. В период выздоровления происходит частичное восстановление уровня определяемых элементов. Авторы данного исследования показали взаимосвязь между активностью системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и биоэлементами. Наиболее сильная взаимосвязь была установлена между содержанием продуктов пероксидации липидов и комплексом элементов с антиоксидантными функциями – медью, марганцем и цинком, а также кальцием [8, 30].

#### **1.4.2 Использование анализа выдыхаемого воздуха в медицине**

В доступной литературе имеется большое количество работ, где в качестве объекта исследования используется КВВ [4, 30, 97, 117, 154], но вместе с тем анализ непосредственно выдыхаемого воздуха имеет ряд преимуществ, которые были указаны выше. Работ, посвященных изучению выдыхаемого воздуха и использованию его анализа для диагностики различных болезней не так много [18, 34, 158], несмотря на то, что анализ выдыхаемых человеком веществ дает ценную информацию для оценки состояния [122].

Pablo Martinez-Lozano Sinues et al. [133, 148] собрали и изучили выдыхаемый воздух здоровых людей (6 мужчин и 5 женщин), не меняя их привычный образ жизни. Забор проб воздуха осуществлялся 4 раза в день, анализ выдыхаемого воздуха проводился с помощью

масс-спектрологии. Авторы исследования определили, что состав выдыхаемого воздуха меняется в течение суток. В выдыхаемом воздухе человека были выявлены соединения, которые строго специфичны для каждого индивидуума, подобно отпечаткам пальцев. Этот набор соединений был назван «breathprint», при дословном переводе «отпечаток дыхания». По мнению исследователей, учет наличия «breathprint» может помочь в создании более индивидуального подхода к лечению и диагностике заболеваний [133, 148]. Выдыхаемый воздух разных людей имеет не только отличия, но и сходства.

М. Phillips et al. [158] проанализировали выдыхаемый воздух 50 здоровых человек и выявили в нем наличие 3481 ЛОС, 27 из которых присутствовали в выдыхаемом воздухе каждого участника исследования.

Как уже отмечалось, курение оказывает влияние на состав выдыхаемого воздуха. José Javier Jareño-Estebana et al. [159] изучили концентрацию различных ЛОС, в частности, гексаналя, гептаналя, октаналя, нонаналя, нонановой кислоты и пропионовой кислоты, в выдыхаемом воздухе курильщиков, бывших курильщиков и некурящих. Все указанные соединения были обнаружены в очень низких концентрациях, кроме ноналя. Уровень концентрации ноналя различается в группах обследуемых и зависит от фактора курения, но не зависит от количества потребляемого табака, возраста и пола. Нональ – это продукт разрушения клеточной мембраны, и его обнаружение в выдыхаемом воздухе может свидетельствовать о повреждении клеток у курильщиков [159].

Ю.А. Шулагин и соавт. [34] изучили динамику выделения эндогенного СО в выдыхаемом воздухе здоровых людей в зависимости от пола, циркадных ритмов, загрязненности окружающей среды, а также при различных заболеваниях. Было выявлено, что с возрастом происходит снижение концентрации СО, и у женщин наблюдаются более низкие значения СО по сравнению с мужчинами [34, 131]. На концентрацию СО в выдыхаемом воздухе оказывают влияния условия, в которых находился человек до начала измерения, т.е. степень загрязненности воздуха, пассивное или активное курение. Авторы исследования выявили, что при анемии уменьшается концентрация эндогенного СО в выдыхаемом воздухе, тогда как при сердечной недостаточности изменения данного параметра не наблюдалось. При заболеваниях печени уровень СО увеличивается в выдыхаемом воздухе в нескольких раз, это, по мнению авторов, связано с усилением метаболизма билирубина и соответственно усилением распада гем-содержащих структур [34].

Применение анализа выдыхаемого воздуха возможно не только при легочной патологии. В Новосибирском государственном медицинском университете совместно с учеными института нефтегазовой геологии и геофизики им. А.А. Трофимука СО РАН и учеными института цитологии и генетики СО РАН было проведено исследование выдыхаемого воздуха у больных

сахарным диабетом [43]. Одним из результатов работы стало установление корреляции между общепринятыми факторами риска метаболических нарушений и содержанием легких углеводов (C2-C3) в выдыхаемом воздухе. Авторы исследования указали на перспективность применения анализа выдыхаемого воздуха с помощью хроматографического метода для экспресс-методов анализа предикторов сахарного диабета при массовых обследованиях [43].

Для диагностики такого серьезного заболевания печени, как вирусный гепатит был предложен метод анализа выдыхаемого воздуха с помощью лазерного оптико-акустического газоанализатора. В кандидатской диссертации С.С. Гомбоевой [22] представлены результаты работы, посвященной изучению газовой выделению пациентов с острыми вирусными гепатитами. В работе [22] проведен анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха, испарений с поверхности кожи, соскоба языка, испарений мочи пациентов с острыми вирусными гепатитами и сравнение их со спектрами поглощения тех же проб, взятых у здоровых добровольцев. В результате были получены высоковалидные математические модели, позволяющие диагностировать острый вирусный гепатит в период желтухи на основе коэффициентов поглощения выдыхаемого воздуха, а также испарений с кожи груди, живота и спины [22].

Для неинвазивной диагностики заболеваний ЖКТ, в частности инфицированности ЖКТ *H.pylori*, применяется измерение относительного содержания стабильного изотопа углерода  $^{13}\text{C}$  [57]. Пациент принимает мочевины, меченную изотопом  $^{13}\text{C}$ , после чего производится анализ вариаций отношения  $[\text{}^{13}\text{CO}_2]/[\text{}^{12}\text{CO}_2]$  в выдыхаемом воздухе. Наличие *H.pylori* приводит к резкому увеличению доли  $^{13}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе человека в первые 30 минут после приема препарата. Если бактерия отсутствует, то изотопическое отношение  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  в выдыхаемом воздухе остается неизменным. Этот тест носит название уреазный дыхательный тест и используется не только для диагностики инфицированности ЖКТ *H.pylori*, но и для оценки эффективности схем лечения, применяемых при заболеваниях, ассоциированных с данной бактерией [33, 57].

В.Н. Бинги и соавт. [18] предложили применять для диагностики заболеваний ЖКТ измерение концентрации метана в выдыхаемом воздухе.  $\text{CH}_4$  образуется в организме при процессах гниения и брожения, которые происходят в пищеварительном тракте и в норме контролируются ферментативными системами. При патологии ЖКТ выявляется значительное увеличение концентрации метана в выдыхаемом воздухе с помощью диодной лазерной спектроскопии. Авторы полагают, что этот метод можно использовать для неинвазивной диагностики заболеваний, связанных с нарушением процессов пищеварения [18].

При отторжении аллотрансплантатов в выдыхаемом воздухе повышается концентрация серосодержащих соединений [122]. Michael Phillips [60] предложил прибор для анализа выдыхаемого воздуха у пациентов, перенесших операцию на сердце. Проводимый с помощью этого прибора анализ выдыхаемого воздуха служит дополнением к биопсии и позволяет оценить возможность отторжения трансплантата в течение первого года после операции [60].

Примером применения анализа выдыхаемого воздуха для фундаментальных исследований может служить работа, проведенная О.П. Бочкаревой и соавт. [45], по изучению изменений микробиота полости рта пациентов, страдающих раком легких, раком молочной железы до и после химиотерапии, методом лазерной оптико-акустической спектроскопии. У каждого пациента производился забор мазков с внутренней поверхности щеки стерильным тампоном, который помещался в стерильную пробирку, откуда потом проводился забор пробы воздуха. Авторы исследования выявили различия между спектрами поглощения воздуха биопроб, взятых у пациентов до и после химиотерапии, что позволило им говорить об изменении газовой выделений микрофлоры полости рта. Это авторы объясняют качественным и количественным изменением состава микроорганизмов полости рта на фоне химиотерапии [45].

#### **1.4.3 Диагностика и мониторинг заболеваний легких с помощью анализа выдыхаемого воздуха**

Наиболее значимо применение анализа выдыхаемого воздуха в пульмонологии, так как именно эта область медицины изучает патологию органов дыхания, непосредственно выделяющих отработанный организмом воздух.

Одним из заболеваний легких, при котором особенно важна ранняя и быстрая диагностика, является туберкулез. В работе, проведенной Б.Г. Агеевым и соавт. [44], был проведен анализ выдыхаемого воздуха у пациентов с туберкулезом легких. В исследовании приняли участие 28 больных туберкулезом легких, как основная группа. В качестве группы сравнения были выбраны пациенты с различными нозологиями (БА, ХОБЛ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ишемическая болезнь сердца (ИБС), внебольничная пневмония), а также здоровые добровольцы. У каждого из участников исследования производился забор проб выдыхаемого воздуха и их анализ методом лазерной спектроскопии. Показано, что по результатам анализа спектров поглощения проб выдыхаемого воздуха среди указанных групп можно выявить больных туберкулезом легких [44]. В перспективе, данный метод диагностики можно будет применять не только для экспресс-диагностики туберкулеза легких, но и для дифференциальной диагностики данной болезни с другими симптомосходными [8, 44].

Муковисцидоз является тяжелым генетическим заболеванием с поражением, в том числе, легких. Большинство больных, страдающих муковисцидозом, заражены синегнойной палочкой. В настоящее время основной метод диагностики синегнойной палочки – это посев мокроты, но в некоторых случаях сбор мокроты у больных затруднен из-за возраста или тяжести состояния. S.T. Persijn et al. [139] в серии экспериментов, проводимых в режиме реального времени, измеряли концентрацию цианистого водорода, выделяемого синегнойной палочкой, методом CRDS (спектроскопия внутривибрационного затухания). Полученные результаты дали возможность авторам исследования говорить о том, что разработанный ими спектрометр, вероятно, позволит определять цианистый водород в выдыхаемом воздухе пациентов, страдающих муковисцидозом и, следовательно, быстрее диагностировать и осуществлять мониторинг данной инфекции у таких больных [8, 139].

При всех респираторных заболеваниях происходит нарушение проницаемости легочной мембраны. Ю.А. Шулагин полагает, что с этим может быть связано уменьшение средней концентрации CO на 20-40 % в выдыхаемом воздухе пациентов с бронхолегочной патологией по сравнению с выдыхаемым воздухом здоровых людей [34, 72].

У многих пациентов ХОБЛ диагностируется на поздней стадии заболевания, когда эффект от лечения и отказа от курения не приносит ощутимых результатов. Важна ранняя диагностика ХОБЛ. Несколько исследовательских групп показали, что профили ЛОС могут точно дифференцировать пациентов с ХОБЛ от здоровых лиц [95]. V. Bessa et al. [101], использовали метод спектрометрии ионной подвижности для определения летучих маркеров в выдыхаемом воздухе. В исследование было включено 13 человек с ХОБЛ и 33 здоровых добровольца. Авторы исследования показали, что выдыхаемый воздух пациентов с ХОБЛ отличается от выдыхаемого воздуха здоровых людей по составу ЛОС [99]. J.B.N. Van Berkel et al. [75] удалось выделить 6 ЛОС, на основании обнаружения которых в выдыхаемом воздухе обследуемых лиц, в 92% случаев удается диагностировать ХОБЛ. С.О. Phillips et al. [132] на основе профиля ЛОС создали диагностическую модель, способную обучаться, которая в 64 % случаев позволила отличить больных ХОБЛ от здоровых.

В отличие от представленных результатов, ряд исследователей [95] ставят под сомнение эффективность применения профилей ЛОС для разделения пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц. N. Fens et al. [109] определили, что профили ЛОС пациентов с ХОБЛ частично перекрываются с профилем ЛОС курильщиков, не имеющих симптомов ХОБЛ, поэтому профили участников исследования были разделены только в 66 % случаев. S. M. Cristescu [146] считает профиль ЛОС слабым маркером для диагностики эмфиземы легких, легочной обструкции и нарушения диффузионной способности легких.

Воспаление при ХОБЛ носит преимущественно нейтрофильный характер, но есть категория пациентов, у которых в мокроте встречается повышенное количество эозинофилов. В ряде исследований [106, 150, 151] было показано, что лучший ответ на лечение ИГКС дают пациенты с ХОБЛ, у которых выявлен повышенный уровень эозинофилов в мокроте. Доказано, что под действием ИГКС у пациентов с ХОБЛ уменьшается эозинофилия мокроты [106, 150, 151]. Такое фенотипирование пациентов, страдающих ХОБЛ, может способствовать более индивидуальному подбору терапии и лучшему ответу на нее, тогда как сама процедура получения индуцированной мокроты бывает затруднительна для пациента (например, при наличии сухого кашля, выраженного бронхообструктивного синдрома) и проведение такого анализа требует некоторого времени [8].

В настоящее время большое внимание уделяется индивидуально ориентированной медицине и выделению различных фенотипов болезней. N. Fens et al. [108], проанализировав выдыхаемый воздух методом газовой хроматографии и масс-спектрологии, идентифицировали тип воспаления при I и II стадиях ХОБЛ (нейтрофильное или эозинофильное), а применение технологии «электронный нос» позволило им оценить активность воспаления только при I стадии ХОБЛ. Те же методы были использованы для определения ЛОС в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХОБЛ I-II стадии (GOLD-2006), и параллельно проводилось исследование индуцированной мокроты этих же пациентов [108]. В качестве маркеров активации эозинофилов и нейтрофилов использовались уровни эозинофильного катионного протеина (ЭКБ) и миелопероксидазы соответственно. При анализе выдыхаемого воздуха методом газовой хроматографии у пациентов с I стадией ХОБЛ (GOLD-2006) восемнадцать ЛОС коррелировали с ЭКБ и четыре ЛОС коррелировали с миелопероксидазой. Для ХОБЛ II стадии корреляция была выявлена между ЭКБ и десятью ЛОС, и соответственно между миелопероксидазой и тремя ЛОС. При применении технологии «электронный нос» корреляция между ЭКБ и миелопероксидазой в индуцированной мокроте и результатами анализа выдыхаемого воздуха была получена только для ХОБЛ I стадии. Определенные ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с ХОБЛ в значительной степени связаны с наличием активированных эозинофилов или нейтрофилов в мокроте данных больных [8, 108].

Результаты исследований последних лет доказали необходимость учета фактора курения при диагностике ХОБЛ с помощью профиля ЛОС [8]. M. Basanta et al. [136] смогли дифференцировать пациентов с ХОБЛ от курильщиков без симптомов ХОБЛ с использованием хромато-масс-спектрометрии. Позднее тот же коллектив авторов [111] провел сравнительный анализ выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ, разделив их на группы в зависимости от частоты обострений, количества эозинофилов в мокроте, статуса курения и приема ИГКС. В выдыхаемом воздухе участников исследования определялись ЛОС методом хромато-масс-

спектрометрии с применением термодесорбции. После проведения анализа полученных данных, авторы построили статистическую модель, которая позволила разделить в 73 % случаев бывших курильщиков, страдающих ХОБЛ, и здоровых некурящих; в 74 % случаев больных ХОБЛ, принимающих и не принимающих ИГКС; выделить пациентов с повышенным количеством эозинофилов в мокроте ( $\geq 1$  % и  $\geq 2$  % эозинофилов в мокроте) среди всех больных ХОБЛ; определить группу пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями (более 2х в год). Отличием данного метода является возможность выделения различных фенотипов ХОБЛ [8, 111]. Пациенты с ХОБЛ, имеющие повышенное количество эозинофилов в мокроте, лучше отвечают на лечение ИГКС, следовательно, выделение данного фенотипа больных ХОБЛ позволит проводить более тщательный подбор терапии [9, 75, 86, 106].

В институте Общей физики им. Прохорова было выявлено статистически значимое повышение NO в конечной фазе выдоха и снижение концентрации CO в выдыхаемом воздухе при ХОБЛ, а также, изменения концентраций CO и NO при бронхиальной астме [8, 18, 72, 34,].

Интерес представляют работы, проведенные Л.А. Краснобаевой, П.А. Селивановой, Е.А. Старовойтовой и соавт. [26, 29], по долговременному анализу выдыхаемого воздуха при БА с помощью лазерного оптико-акустического анализатора LGA-2 (производство ООО «Специальные технологии», г. Новосибирск). Было показано, что у пациентов, достигших контроля над БА за период наблюдения, произошло значительное изменение спектров поглощения выдыхаемого воздуха, в то время как у пациентов, не достигших контроля над заболеванием, спектры поглощения проб оставались практически неизменными. Таким образом, метод лазерной спектроскопии может быть использован для косвенной оценки активности воспаления в дыхательных путях и как дополнительный критерий эффективности базисной терапии у пациентов с бронхиальной астмой [29]. В рамках данной серии наблюдений у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (40 пациентов) также проводился анализ содержания NO, NO<sub>2</sub> и CO в выдыхаемом воздухе [25]. Забор проб проводился дважды: исходно и через 12 недель лечения, изменения уровня NO и CO до и после 12 недель лечения обнаружено не было [25].

Paolo Montuschi et al. [102] провели сравнение точности диагностики БА тремя методами. Точность технологии «электронный нос» по разделению пациентов с БА и здоровых лиц составила 87,5 %, тогда как для определения фракции выдыхаемого NO и спирографии этот показатель был 79,2 % и 70,8 % соответственно. При одновременном использовании технологии «электронный нос» и определения фракции выдыхаемого NO в выдыхаемом воздухе точность диагностики БА повышалась до 95,7 %. Данный результат показывает, что указанные методы отражают разные аспекты воспаления в дыхательных путях. В работе [102]

авторы отмечают, что планируют продолжать исследование, в частности сравнить точность технологии «электронный нос» с такими биомаркерами воспаления, как эозинофилия мокроты.

Анализ выдыхаемого воздуха используется для дифференциальной диагностики таких симптомосходных заболеваний как БА и ХОБЛ. N. Fens et al.[109, 112] провели анализ выдыхаемого воздуха у 30 пациентов с ХОБЛ и 20 с БА. В качестве контрольной группы были выбраны 40 здоровых респондентов (из них 20 курящих). Анализ выдыхаемого воздуха проводился с помощью технологии «электронный нос» и было выявлено, что «молекулярные отпечатки дыхания» («breathprints») пациентов с БА в 96 % случаев отличаются от «breathprints» при ХОБЛ, а также отличаются от «breathprints» здоровых людей как курящих, так и некурящих (точность 92,5 % и 95 % соответственно). Профили выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ отличаются от профилей выдыхаемого воздуха курильщиков, не имеющих симптомов ХОБЛ лишь в 66 % случаев, но не отличимы от «breathprints» здоровых некурящих пациентов. При сравнении «breathprints» курильщиков и бывших курильщиков в группе ХОБЛ не было найдено никаких различий, но при включении в группу ХОБЛ только курильщиков разделение между ними и бессимптомными курильщиками улучшилось до 72 % случаев. Данное исследование показало, что с помощью анализа выдыхаемого воздуха, проводимого по технологии «электронный нос», можно проводить дифференциальную диагностику между БА и ХОБЛ, а также, выявлять потенциальных пациентов с ХОБЛ среди бессимптомных курильщиков [8, 109, 112, 141].

Dragonieri S. et al. [81], используя технологию «электронный нос», провели дифференциальную диагностику между ХОБЛ и немелкоклеточным раком легкого на основе анализа выдыхаемого воздуха. Технология «электронный нос» позволила в 85 % случаев отличить пациентов с раком легкого от пациентов с ХОБЛ, а также больных раком легкого от здоровых людей [81].

P.J. Mazzone et al. [100] для анализа выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких использовали колориметрические сенсоры, меняющие цвет при контакте с определенными химическими веществами. В исследование были включены пациенты с немелкоклеточным раком легкого, ХОБЛ, саркоидозом и группа здоровых лиц. Применение колориметрических сенсоров позволило распознать пациентов с немелкоклеточным раком легкого с чувствительностью 73,3 %, специфичностью 72,4 %, независимо от пола, возраста, статуса курения, стадии онкопроцесса или гистологической картины опухоли. После проведения дополнительных исследований данная методика может быть использована как недорогой и неинвазивный метод скрининга рака легкого [8, 100].

Сравнительный анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких и пациентов с ХОБЛ при помощи оптико-акустического газоанализатора был выполнен

в работе Д.А. Кузьмина и соавт. [8, 11, 81] В исследовании продемонстрировано разделение пациентов с раком легких, пациентов с ХОБЛ и здоровых.

### **Выводы**

1. В настоящее время отсутствуют точные диагностические критерии ХОБЛ, позволяющие выявлять заболевание на ранних стадиях, хотя своевременная диагностика позволила бы вовремя начать лечение и достичь лучших результатов.

2. Анализ выдыхаемого воздуха является относительно простым, безопасным и неинвазивным методом диагностики бронхолегочных заболеваний, в отличие от бронхоскопии с забором бронхо-альвеолярного лаважа и браш-биоптатов, которые являются инвазивными и тяжело переносимыми для пациентов, спирографии, которая требует определенной силы и скорости выдоха, рентгенографии легких, которую нельзя проводить беременным женщинам и пациентам в отделении реанимации.

3. Оптико-акустическая спектроскопия – это один из наиболее чувствительных методов газоанализа, который позволяет использовать выдыхаемый воздух без дополнительной пробоподготовки, проводить анализ в режиме реального времени с небольшим объемом газовой пробы (10 мл).

4. Методы анализа как КВВ, так и выдыхаемого воздуха создают основу для неинвазивной диагностики, позволяют проводить исследования в режиме реального времени, осуществлять долговременный непрерывный мониторинг, массовые скрининговые обследования, и т.п.

5. Анализ выдыхаемого воздуха – это перспективный, достаточно информативный метод анализа газообразных веществ, не требующий дорогостоящего оборудования и предварительной подготовки пробы.

6. Актуальность исследований с применением анализа выдыхаемого воздуха обусловлена перспективностью использования результатов для разработки новых методов дифференциальной диагностики внутри группы симптомосходных заболеваний, требующих разных подходов к лечению, например ХОБЛ и бронхиальной астмы.

## Глава 2. Материалы и методы

В данной главе представлена клиническая характеристика групп пациентов, подробно описан метод анализа выдыхаемого воздуха с применением оптико-акустического газоанализатора, дано представление об используемой аппаратуре и программном обеспечении [13]. На рисунке 3 представлен общий дизайн выполненного исследования.

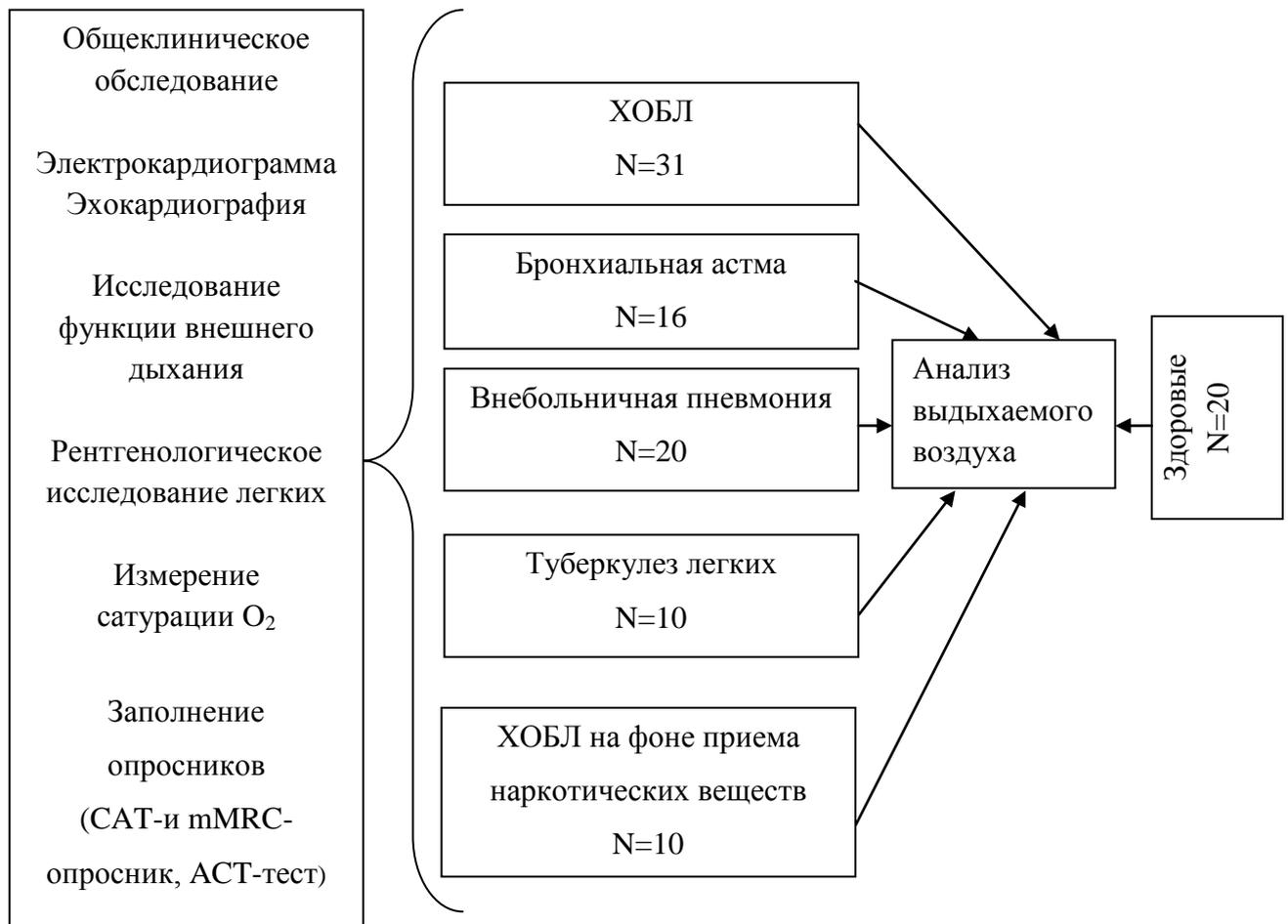


Рисунок 3. Дизайн исследования

### 2.1 Клиническая характеристика обследуемых лиц

Исследование выполнялось на базе пульмонологического отделения ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3» (г.Томск) и было одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (регистрационный № 2882 от 28.11.2011). Согласно целям и задачам работы было обследовано 107 человек, из них 20 здоровых лиц и 87 пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями. Все пациенты, кроме больных туберкулезом легких, находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ОГАУЗ

«Городская клиническая больница № 3» (г.Томск) в период с 2009 по 2013 гг. Обследование, наблюдение за пациентами, лечение осуществлялось врачами пульмонологического отделения, в том числе и врачом-исследователем. При поступлении в стационар пациент оценивался на предмет возможности участия в исследовании, проводилась беседа, в рамках которой пациенту объяснялась суть исследования. После этого пациент подписывал информированное согласие, и заполнялась анкета, содержащая паспортные данные пациента, данные анамнеза заболевания и анамнеза жизни, а также объективный статус пациента и проведенные исследования. Затем проводился забор проб выдыхаемого воздуха врачом-исследователем.

Основную группу исследования составили пациенты с ХОБЛ. БА, внебольничной пневмонией, туберкулезом легких, а также в исследование была включена группа пациентов, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ. Пробы выдыхаемого воздуха пациентов с туберкулезом легких, а также результаты обследования этих пациентов были предоставлены аспиранткой лаборатории атмосферной абсорбционной спектроскопии института оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН Г.С. Никотиной. Контрольный забор проб выдыхаемого воздуха проводился у здоровых добровольцев (студентов и преподавателей ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России). Для апробации метода отдельно выделена группа пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями, которые не вошли ни в одну из исследуемых групп, в количестве 20 человек.

На данный момент есть единичные исследования, демонстрирующие влияние пола на состав выдыхаемого воздуха, поэтому в исследование были включены как мужчины, так и женщины [14, 121]. Данные, касающиеся изменения состава выдыхаемого воздуха с возрастом, достаточно разнородные. Так, в ряде работ было показано, что составы выдыхаемого воздуха взрослых пациентов с БА и детей различаются [94]. Однако результаты большинства исследований демонстрируют, что состав выдыхаемого воздуха не меняется в зависимости от возраста [80, 157]. Исходя из этого, в исследовании не учитывался возраст пациентов.

#### *Критерии отбора пациентов для исследования.*

##### Критерии включения:

- возраст 18-75 лет;
- наличие информированного согласия;

##### *Для основной группы:*

- наличие подтвержденного стандартными методиками диагноза ХОБЛ от II до IV стадии, согласно спирометрической классификации, вне зависимости от получения пациентом базисной терапии, период обострения;

- наличие подтвержденного стандартными методиками диагноза бронхиальная астма средней и тяжелой степени тяжести, вне зависимости от получения пациентом базисной терапии, период обострения;
- наличие подтвержденного стандартными методиками диагноза внебольничная пневмония, независимо от проведения антибиотикотерапии;
- наличие подтвержденного стандартными методиками диагноза туберкулез легких независимо от фазы лечения, но после прекращения бацилловыделения;
- анамнестические данные о приеме пациентами наркотических веществ и наличие подтвержденного стандартными методиками диагноза ХОБЛ II-IV стадии согласно спирометрической классификации, вне зависимости от получения пациентом базисной терапии, период обострения.

*Для контрольной группы:*

- отсутствие анамнестических данных о наличии бронхолегочных заболеваний.

Критерии исключения:

- несоответствие критериям включения;
- обострение сопутствующих заболеваний;
- наличие других заболеваний легких в стадии обострения (саркоидоз, рак легких);
- наличие другой терапевтической патологии, которая может повлиять на безопасность участия пациента в исследовании, проведение самого исследования или оценку результатов исследования.

### **2.1.1 Клиническая характеристика пациентов основной группы**

В основную группу вошел 31 пациент (29 мужчин и 2 женщины, возраст  $61,9 \pm 8,1$  лет) с диагнозом ХОБЛ от II до IV стадии согласно спирометрической классификации (таблица 3). Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания (кашель, продукция мокроты, характер одышки, аускультативная картина), рентгенологических данных и показателей функции внешнего дыхания ( $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ). Длительность заболевания составила от 3х до 30 лет, средняя продолжительность заболевания составила  $7,1 \pm 1,2$  лет, среднее значение  $ОФВ_1$  в группе  $48,1 \pm 17,9$  % от должных величин. Количество курящих пациентов 31, средний индекс курения составил  $44 \pm 17$  пачек/лет. У всех пациентов наблюдалось обострение ХОБЛ, которое выражалось в виде усиления кашля, одышки, увеличения количества и гнойности мокроты, изменения аускультативной картины. Обследование пациента с ХОБЛ включало в себя стандартные методы: сбор анамнеза, заполнение САТ- и mMRC-тестов, объективный осмотр, проведение общеклинических

исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ), спирографии с бронходилатационным тестом, рентгенологического исследования органов грудной клетки, ЭхоКГ и в некоторых случаях проведение БФС с забором бронхоальвеолярного лаважа. У каждого пациента оценивался индекс курильщика (ИК) и измерялась сатурация  $O_2$ .

Распределение пациентов проводилось по спирометрической классификации GOLD-2006 (таблица 4) и на основе интегральной оценки степени тяжести ХОБЛ (GOLD-2014) (таблица 5).

В основную группу вошли также пациенты с БА, внебольничной пневмонией, туберкулезом легких и пациенты с ХОБЛ, ранее принимавшие наркотические вещества. Всего 56 человек (таблица 3). Диагнозы были установлены на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, данных параклинического обследования. У каждого пациента был собран анамнез, проведен объективный осмотр. Всем пациентам проведено общеклиническое исследование в объеме: общий анализ крови, ЭКГ, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки. Обследование пациентов с БА включало в себя, помимо указанных выше обследований, заполнение АСТ-теста, проведение спирографии с бронходилатационным тестом, в некоторых случаях БФС с забором бронхоальвеолярного лаважа. В исследовании участвовали пациенты с БА средней и тяжелой степени тяжести, стадия обострения. Обострение БА выражалось в виде усиления кашля, учащения приступов удушья, изменения аускультативной картины.

Пациенты с внебольничной пневмонией включались в исследование на 1-й – 3-й день поступления в стационар. Были выбраны пациенты с тяжелой и среднетяжелой степенью тяжести внебольничной пневмонии, этиология пневмонии не учитывалась.

Пациенты с туберкулезом легких включались в исследование на момент прохождения ими стационарного лечения и после прекращения бацилловыделения. Данные по пациентам с туберкулезом легких предоставлены аспиранткой лаборатории атмосферной абсорбционной спектроскопии института оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН Г.С. Никотиной.

Пациенты с ХОБЛ, ранее принимавшие наркотические вещества, были обследованы по вышеуказанному плану, каждому из них была проведена спирография с бронходилатационным тестом. В среднем прием наркотических веществ у пациентов данной группы составил  $4,5 \pm 1,4$  лет. На момент включения в исследование у них наблюдалось обострение ХОБЛ.

Таблица 3

## Характеристика участников исследования

Группы	Здоровые		ХОБЛ		Бронхиальная астма		ХОБЛ на фоне приема наркотических веществ	Туберкулез легких		Внебольничная пневмония	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	муж	жен	муж	жен
пол	5	15	29	2	1	15	10	8	2	10	10
возраст	26,6±8,7	27,0±6,6	61,4±7,9	69,5±10,6	62,0	59,1±13,3	32,8±2,5	57,3±13,3	53,0±8,5	43,3±19,4	40,9±17,1
всего	20		31		16		10	10		20	
Итого	107										

50

Таблица 4

## Распределение пациентов с ХОБЛ по спирометрической классификации (GOLD- 2006)

	II стадия	III стадия	IV стадия
Пациенты с ХОБЛ	12	12	7

Таблица 5

## Распределение пациентов с ХОБЛ в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ (GOLD – 2014)

	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
Пациенты с ХОБЛ	5	6	3	17

### 2.1.2 Характеристика группы здоровых добровольцев

В группу здоровых добровольцев было включено 20 человек (5 мужчин и 15 женщин), из них 4 курящих и 16 некурящих. Средний возраст  $26,9 \pm 7,0$  лет. Анамнестически все участники группы не имели хронических или острых заболеваний бронхолегочной системы. С ними проводилась беседа, в которой объяснялась суть исследования, а также, заполнялась индивидуальная регистрационная карта, и оценивалось соответствие данного человека критериям включения в исследование. Данные по группе здоровых добровольцев предоставлены Гомбоевой С.С. [22].

### 2.1.3 Характеристика диагностируемых добровольцев

В эту группу вошли 18 человек с различными заболеваниями легких и 2 здоровых добровольца (таблица 6). Диагноз каждого включенного в данную группу человека был подтвержден стандартными методами, такими как сбор анамнеза, объективный осмотр, параклиническое обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки, спирография с бронходилатационным тестом).

Таблица 6

Распределение диагностируемых добровольцев в зависимости от диагноза

Заболевание	ХОБЛ	Бронхиальная астма	Внебольничная пневмония	Хронический бронхит	Здоровые
Количество человек	10	4	2	2	2

## 2.2 Анализ выдыхаемого воздуха с помощью оптико-акустического газоанализатора

Регистрация спектров поглощения выдыхаемого воздуха проводилась на внутрирезонаторном оптико-акустическом газоанализаторе ILPA-1 (производство ЗАО «ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент», г. Новосибирск) [16]. В основе работы данного прибора лежит один из наиболее чувствительных методов газоанализа – оптико-акустическая спектроскопия с использованием лазерного источника излучения и внутрирезонаторного оптико-акустического датчика поглощения [59]. Газоанализаторы такого типа обладают высокой чувствительностью, хорошим временным разрешением, достаточной селективностью,

и позволяют использовать непосредственно выдыхаемый воздух без дополнительной пробоподготовки [12, 28, 59, 81].

Лазерный оптико-акустический газоанализатор на основе CO<sub>2</sub>-лазера ИЛРА-1 разработан для локального газоанализа в лабораторных условиях и предназначен для детектирования газовых смесей, имеющих полосы поглощения в спектральном диапазоне длин волн 9,2-10,8 мкм. В таблице 7 представлены технические характеристики лазерного оптико-акустического газоанализатора ИЛРА-1 [16].

Таблица 7

Технические параметры лазерного оптико-акустического газоанализатора ИЛРА-1

Спектральный диапазон работы, мкм	9,2 – 10,8
Количество линий генерации лазера, не менее	50
Пороговая чувствительность по поглощению, не хуже, см <sup>-1</sup>	10 <sup>-9</sup>
Частота повторения импульсов излучения, Гц	1294±10
Регулировка скважности импульсов накачки лазера	4 – 8
Регулировка мощности импульсов накачки, Вт	50 – 150

В основе действия прибора лежит оптико-акустический эффект, возникающий при поглощении газами излучения CO<sub>2</sub>-лазера в указанном выше диапазоне [16]. На рисунке 4 представлен внешний вид газоанализатора с присоединенным к нему персональным компьютером, на который происходит передача данных.



Рисунок 4. Внешний вид газоанализатора ИЛРА-1 в собранном состоянии

Блок-схема лазерного оптико-акустического газоанализатора [16] изображена на рисунке 5. Работа газоанализатора происходит следующим образом:

1. с помощью зонда (в роли которого выступает игла большого диаметра), который присоединен к штуцеру 5 производится забор пробы воздуха;
2. по средствам воздушного насоса 13 газовая смесь (в данном случае выдыхаемый воздух) прокачивается через оптико-акустический детектор проточного типа 1, который находится внутри резонатора CO<sub>2</sub>-лазера;
3. лазерное излучение проходит через ячейку детектора с анализируемой смесью. В том случае, если линии поглощения газов исследуемой смеси совпадают с длиной волны излучения CO<sub>2</sub>-лазера, то в результате поглощения излучения в ячейке возникают акустические колебания, регистрируемые микрофоном. Величина полученного акустического сигнала пропорциональна концентрации молекул поглощающего газа в пробе воздуха. Данные о величине сигнала передаются на монитор персонального компьютера;
4. по окончании сканирования по длинам волн данные сохраняются в файл с записью спектра поглощения пробы на длинах волн излучения лазера – скан спектра.

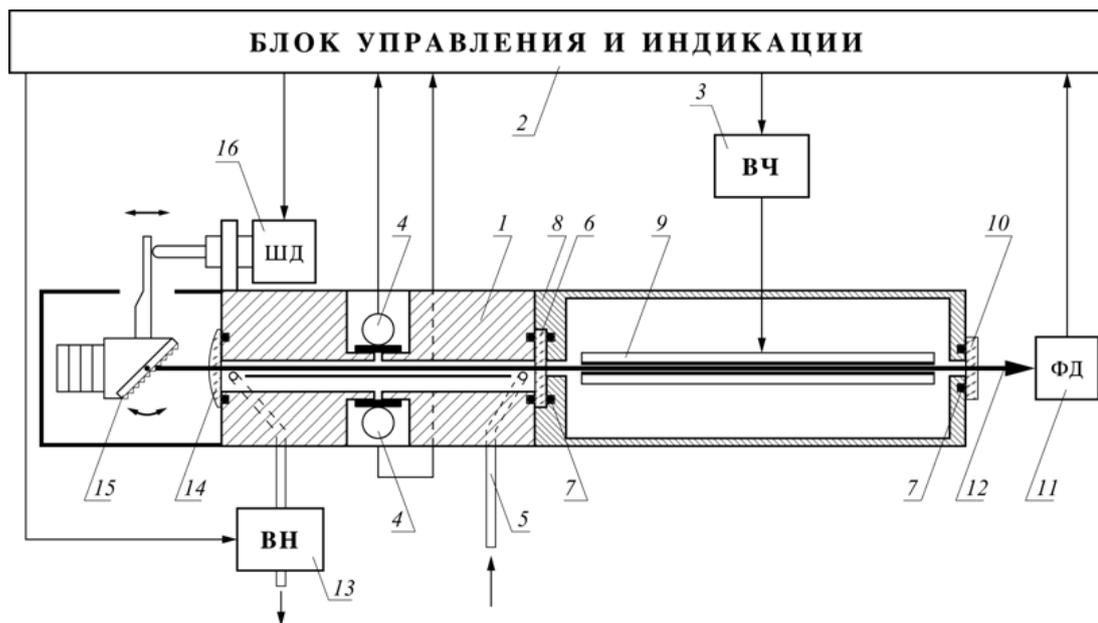


Рисунок 5. Блок-схема внутрирезонаторного лазерного оптико-акустического газоанализатора ЦЛРА-1:

1 - оптико-акустический детектор, 2 - блок управления и индикации, 3 –ВЧ генератор накачки лазера, 4 - микрофоны, 5 - ввод-вывод газовой пробы, 6 - проходное окно, 7 – уплотнение, 8 – корпус излучателя волноводного CO<sub>2</sub>-лазера, 9 – волновод, 10 – выходное зеркало лазера, 11 – фотодетектор, 12 – выходное излучение лазера, 13 – воздушный насос, 14 – согласующая линза 15 – узел перестройки длины волны излучения с дифракционной решеткой, 16 – шаговый привод узла перестройки.

Селекция газовых составляющих при анализе проб выдыхаемого человеком воздуха не проводилась [14]. На рисунке 6 представлено диалоговое окно программы регистрации спектров поглощения пробы воздуха с помощью ИЛПА-1. В нижней части рисунка представлен скан спектра поглощения выдыхаемого воздуха пациента с ХОБЛ в графическом виде, а в правой части тот же скан спектра в цифровом виде.

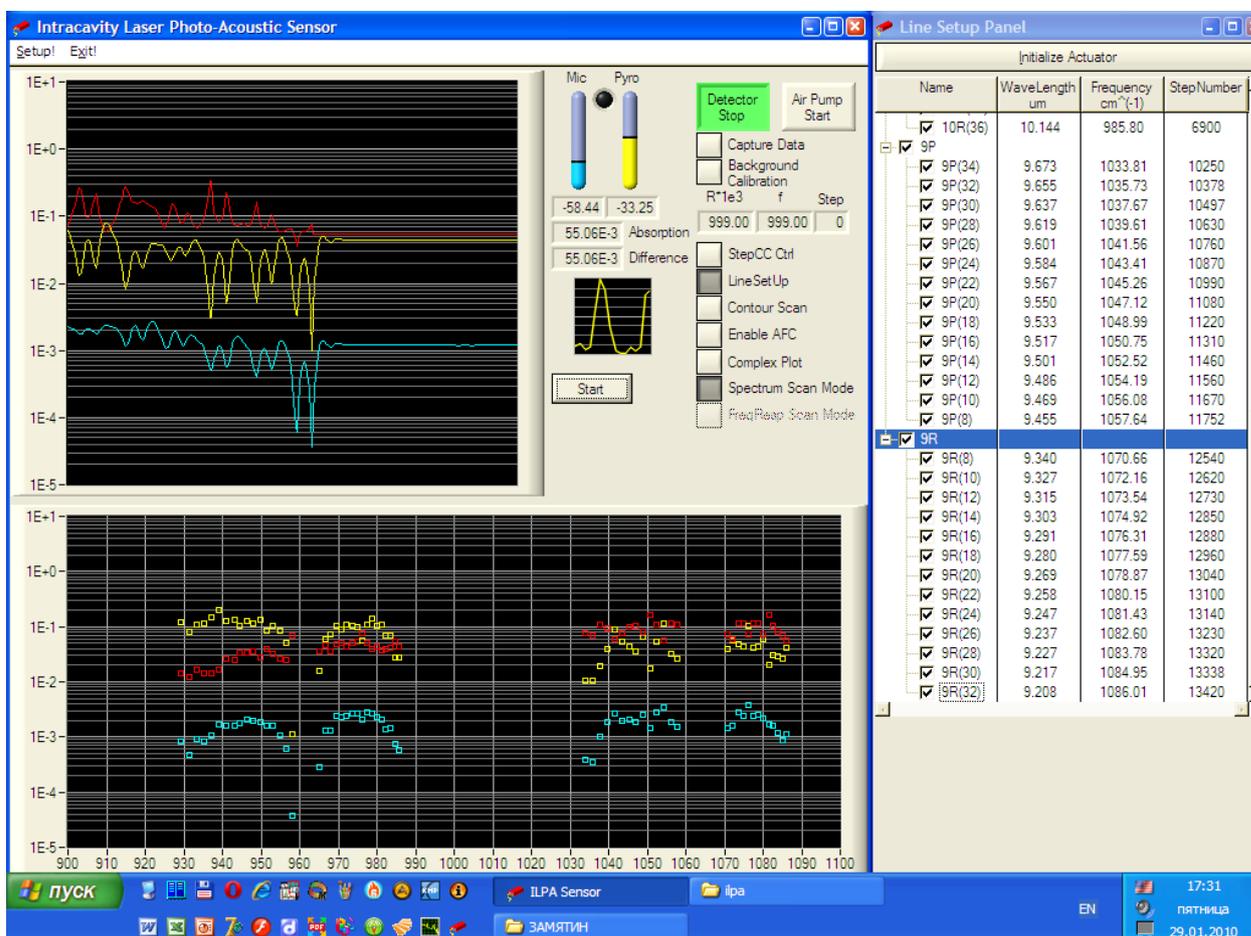


Рисунок 6. Диалоговое окно на мониторе компьютера в процессе регистрации скана спектра поглощения выдыхаемого воздуха

Забор проб выдыхаемого воздуха осуществлялся в утренние часы (08:00-09:00), натощак, до принятия ингаляционных препаратов, после 3-5 кратного полоскания рта кипяченой водой или физиологическим раствором. На момент забора проб пациент не курил минимум 6 часов. Забор производился в стеклянную пробирку объемом 10 мл с плотной ватно-марлевой пробкой. Как пробка, так и пробирка подвергались предварительной стерилизации. При нормальном ритме дыхания пациент производил 1-2 спокойных выдоха в данную пробирку. Забор проб у всех пациентов производился в одинаковых условиях. Для уменьшения влияния случайных погрешностей у каждого пациента было взято 3 пробы воздуха последовательно. Затем проводилось 5-кратное сканирование спектра поглощения каждой

пробы в области перестройки CO<sub>2</sub>-лазера. Таким образом, для каждого пациента было получено 15 сканов спектра поглощения выдыхаемого воздуха.

В результате исследования были получены сканы спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ, пневмонией, туберкулезом легких, БА, пациентов с ХОБЛ, принимавших ранее наркотические вещества, и здоровых добровольцев. Таким образом, был собран массив данных из 1605 сканов спектров поглощения, касающихся особенностей выдыхаемого воздуха при разных бронхолегочных заболеваниях. Распределение сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов в зависимости от заболевания приведено в таблице 8.

Таблица 8.

Распределение сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов в зависимости от заболевания

<b>Заболевание</b>	<b>ХОБЛ</b>	<b>Пневмония</b>	<b>Туберкулез легких</b>	<b>Бронхиальная астма</b>	<b>ХОБЛ на фоне приема наркотических веществ</b>	<b>Здоровые</b>
<b>Число сканов</b>	465	300	150	240	150	300

Выдыхаемый человеком воздух – это сложная газовая смесь, выделять в которой отдельные газы и сопоставлять их со специфическими маркерами той или иной болезни бывает достаточно сложно [50]. В этой ситуации важную роль приобретают обобщенные критерии оценки состояния здоровья человека. Они строятся на совокупности многомерных данных и чувствительны даже к небольшим изменениям состояния здоровья изучаемого объекта [64]. В качестве такого метода анализа был выбран расчет интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха [63], который подробно описан в следующем параграфе. Интегральные оценки (ИО) спектров поглощения выдыхаемого воздуха строятся на выбранных линиях длин волн излучения лазера и позволяют выявлять взаимосвязи между особенностями выдыхаемого человеком воздуха и наличием или отсутствием той или иной болезни [50, 64].

### 2.3 Методы обработки данных

Для количественной оценки состояния здоровья организма используются разные подходы. В каждом из подходов в качестве оценки состояния здоровья выбирается небольшое количество независимых показателей, может быть даже, один, тогда количественной оценкой

состояния организма будут служить величины непосредственно измеряемых показателей. Такую сложную биосистему, как человек невозможно оценить одним или несколькими показателями, поэтому для описания состояния здоровья организма человека широко используются методы многомерного статистического анализа данных [48]. Примером таких методов может служить многомерный регрессионный, дискриминантный или факторный анализ. Часто несколько методов применяются одновременно. В этом случае характеристикой состояния становятся параметры соответствующего метода статистического анализа [63, 64].

Выдыхаемый человеком воздух содержит большое количество компонентов. В своей работе мы не определяли концентрации отдельных газов в выдыхаемом воздухе. Сопоставление концентрации отдельного вещества в выдыхаемом воздухе с каким-либо клинико-функциональным параметром заболевания достаточно сложный процесс [13, 14, 50], поэтому для анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха в работе использовался метод расчета ИО [14, 50].

ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха заключается в сопоставлении с каждым объектом некоторого числа, позволяющего количественно оценить близость данного объекта к заданному множеству объектов [13, 63, 64, 65]. Значение ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха позволяет сделать выбор из некоторого множества альтернатив, которые соответствуют эмпирически идентифицированным состояниям биосистемы. Заданное множество объектов является референтной группой. Согласно государственному отраслевому стандарту Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований», часть 3 «Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» (приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии N557-ст от 18 декабря 2008 г.) понятие референтный индивидуум определяется как «...лицо, отобранное на основании критериев включения в здоровую популяцию и исключения из нее для формирования референтной популяции». Референтная популяция – это «...контингент референтных индивидуумов, значения аналитов в которой используются для сравнения со значениями, получаемыми у больного, страдающего определенным заболеванием: референтная популяция должна быть подобна, насколько это возможно обследуемым лицам, за исключением болезни, которая исследуется».

Алгоритм расчета ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха можно представить следующим образом [50]:

1. Выбор набора состояний биосистемы (в данном случае в роли биосистемы выступает человек). Определение состояний носит альтернативный характер и формулируется в терминах «здоров - болен», «диагноз 1-недиагноз 1».

2. Формирование референтных групп пациентов, которые наиболее полно соответствуют изучаемому заболеванию (каждому состоянию здоровья человека соответствует своя референтная группа).

3. Расчет ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха для каждого объекта референтной и сравниваемой групп.

4. Сопоставление значений ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха и изучаемых состояний. Графическое представление полученного результата.

5. Проверка качества построенных ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха в виде сопоставления их с дополнительно используемыми объектами [50].

ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха строятся на выбранных линиях генерации лазера [50, 64]. Скан спектра поглощения выдыхаемого воздуха пациента, полученный с помощью газоанализатора, является исследуемым объектом  $S$ . ИО рассчитывается по отношению к эталонному (референтному) состоянию объекта  $S_0$ , т.е. по отношению к сканам спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых людей [64].

Состояния объекта  $S_0$  и  $S$  представлены в виде набора значений признаков  $\{\vec{x}_i | i \in N_{S_0}\}$  и

$\{\vec{y}_j | j \in N_S\}$ , соответственно, где  $N_S$  и  $N_{S_0}$  – объемы выборок. В качестве наборов

признаков эталонного  $\vec{x}_i$  и исследуемого состояний  $\vec{y}_j$  в данном случае использовались

наборы коэффициентов поглощения выдыхаемого воздуха здоровых лиц и больных бронхолегочными заболеваниями в двух спектральных диапазонах, соответствующих 10P- и 10R- ветвям генерации  $\text{CO}_2$ -лазера, обозначенных как первый и второй диапазоны соответственно. Это линии генерации расположены в диапазонах  $931\text{--}953\text{ см}^{-1}$  и  $969\text{--}984\text{ см}^{-1}$  соответственно. Из диапазона  $969\text{--}984\text{ см}^{-1}$  исключена линия с частотой  $976\text{ см}^{-1}$ , так как вблизи этой линии генерации лазера расположены сильные линии поглощения водяного пара и сигнал газоанализатора, регистрируемый на этой линии, в основном обусловлен влажностью анализируемой пробы воздуха. Для каждого из диапазонов находились значения интегральных оценок, обозначенные как ИО1 и ИО2 соответственно [50].

При расчете ИО производится оценка близости изучаемого объекта в пространстве признаков к референтному состоянию  $S_0$ , которая выражается через расстояние Махаланобиса (1):

$$d_m(\vec{x}, \vec{y}) = \sqrt{(\vec{x} - \vec{y})^T C^{-1} (\vec{x} - \vec{y})}, \quad (1)$$

где  $C$  – матрица ковариации признаков, характеризующих состояние объекта  $S$  [46, 47]. Интегральная оценка близости объекта со значениями признаков  $\vec{y}_j \in S$  к эталону состояния может быть определена следующим образом (2):

$$I_{S_0}(\vec{y}_j) = \frac{1}{2mN_{S_0}} \sum_{i=1}^{N_{S_0}} d_m^2(\vec{y}_j, \vec{x}_i) \quad (2)$$

где  $d_m(\vec{y}_j, \vec{x}_i)$  – расстояние Махаланобиса,  $m$  – размерность пространства признаков, т.е. число равно количеству линий генерации в данной полосе [64], значения ИО представлены в единицах, не имеющих размерности. Чем дальше исследуемый объект находится от области значений референтной группы, тем больше значения ИО [103].

Расчет ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха проводился в помощью пакета программ StatSys, разработанного на кафедре медицинской и биологической кибернетики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России [53, 63]. Интерфейс программы «ICSM\_IND», представлен на рисунке 7.

Референтная выборка, Файл D:\phD\ХОБЛ\непонятные\вельк (ж)\5 % rab931-953.txt  
 Объектов - 14; Признаков - 13

Среднее	СКО	Дисперсия
0,01493	0,00121	1,470E-6
0,01438	0,00252	6,364E-6
0,01116	0,00178	3,189E-6
0,01190	0,00192	3,715E-6
0,01131	0,00129	1,664E-6
0,01268	0,00201	4,058E-6
0,01551	0,00308	9,502E-6
0,01641	0,00226	5,146E-6
0,01908	0,00330	1,089E-5

Файл с данными референтного состояния: D:\phD\ХОБЛ\непонятные\вельк (ж)\5 % rab931-953.txt

Рисунок 7. Интерфейс программы «ICSM\_IND»

Верхняя часть окна представляет собой две панели. На левой панели задается объем референтной выборки  $N_{s_0}$ , диапазон определяющий количество выборок и применяемый метод статистического моделирования. С помощью правой панели задаются статистические характеристики интегрального критерия. В данном случае при расчетах использовались следующие параметры: объем референтной выборки – 1000 сканов; количество выборок – 400. В нижней части размещаются результаты статистических расчетов [53, 63].

Для каждого пациента на основе 15 сканов спектра производился расчет средних значений ИО1 и ИО2, а также стандартного отклонения к ним. Получение средних значений ИО, а также построение графиков проводилось с помощью программы OriginPro 7.0.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Statistics for Windows®» версия 6,0 (StatSoft, USA). Признаки, имеющие нормальное распределение, представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение. Значения ИО не подчиняются закону нормального распределения, поэтому результаты представлялись в виде медианы ( $Me$ ) и квартилей (25 % и 75 % соответственно) ( $Q_1$ - $Q_3$ ). Достоверность различий одноименных показателей между двумя независимыми группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически достоверными при  $p$ -уровне меньше, чем 0,05 [52].

Для оценки информативности и разрешающей способности предлагаемого метода был выполнен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic analysis), дающий возможность определять пороговые значения ИО, при которых выявляется максимальное количество больных и минимальное количество неверно диагностированных случаев. При проведении ROC-анализа использовались такие понятия, как чувствительность, специфичность и точность. Чувствительность – это доля пациентов действительно имеющих заболевание среди тех, у кого тест был положительный. Специфичность – это доля людей, не имеющих заболевание среди всех, у кого тест оказался отрицательным [52]. Точность показывает долю «правильных срабатываний теста» среди всех обследуемых и является совокупным показателем информативности теста. Значения чувствительности, специфичности и точности более 85 % считались статистически приемлемыми [52]. Предлагаемый метод диагностики не всегда позволяет получить такую точность, но и другие опубликованные методики для анализа выдыхаемого воздуха показывают точность разделения от 80 до 95 %. В отличие от большинства способов анализа выдыхаемого воздуха предлагаемый метод не требует дополнительного оборудования и пробоподготовки, а также является относительно дешевым и простым в применении.

## **Выводы**

1. Стандартные методы диагностики позволяют разделять обследуемых лиц на клинические группы, но их проведение требует времени и специальной подготовки пациентов
2. Собран массив сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями в графическом и числовом виде.
3. Методика расчета интегральных оценок – это альтернатива традиционным методам анализа спектров сложных многокомпонентных газовых смесей, позволяющая количественно охарактеризовать степень сходства или различия спектров поглощения, в данном случае, выдыхаемого воздуха пациентов и здоровых лиц.

### **Глава 3. Особенности выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями при исследовании с помощью оптико-акустического газоанализатора**

В данной главе метод расчета интегральных оценок применяется для выявления особенностей выдыхаемого воздуха пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями и здоровых добровольцев [50]. На основе выявленных особенностей выдыхаемого воздуха предлагается способ скрининга ХОБЛ и других бронхолегочных заболеваний [142].

#### **3.1 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых лиц и пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями**

В данном параграфе проведен сравнительный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых лиц и пациентов с БА, ХОБЛ, внебольничной пневмонией и туберкулезом легких, на основе которого предложены диагностические критерии для отделения пациентов от здоровых лиц.

##### **3.1.1 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых добровольцев и пациентов с бронхолегочными заболеваниями с помощью точечных диаграмм**

Метод расчета ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха позволяет ответить на вопрос «близок ли исследуемый объект к референтной группе или нет?», т.е. в данном случае «является ли исследуемый объект здоровым или нет?».

Все пациенты были поделены на группы соответственно заболеваниям, а в качестве референтной группы были выбраны здоровые добровольцы. Для каждого объекта каждой исследуемой группы, а также контрольной группы были рассчитаны ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха в двух диапазонах волновых чисел:  $931-953\text{ см}^{-1}$  и  $969-984\text{ см}^{-1}$ , исключая  $976\text{ см}^{-1}$ , обозначенных 1 и 2 соответственно. Полученные результаты визуализировались в виде диаграмм, состоящих из точек, расположенных на плоскости с системой координат, где по оси абсцисс откладываются значения ИО1, соответствующие диапазону 1, а по оси ординат значения ИО2, соответствующие диапазону 2. Каждая из точек на плоскости своими координатами соответствует ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха объекта в двух используемых диапазонах.

На рисунке 8 представлена диаграмма, характеризующая сравнение ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с туберкулезом легких и здоровых добровольцев. Графически представленные данные показывают, что точки, соответствующие ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха объектов двух сравниваемых групп, выстраиваются в два упорядоченных «облака» [22, 74], обозначенных А и В соответственно (рисунок 8). Принадлежность точек, соответствующих разным лицам, одному и тому же «облаку» означает сходство спектров поглощения выдыхаемого воздуха этих лиц. «Облака» на рисунке 8 не перекрываются. На основании анализа диаграммы можно сделать вывод о том, что ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с туберкулезом легких и здоровых лиц различаются, и, следовательно, объекты группы В не являются здоровыми лицами [137].

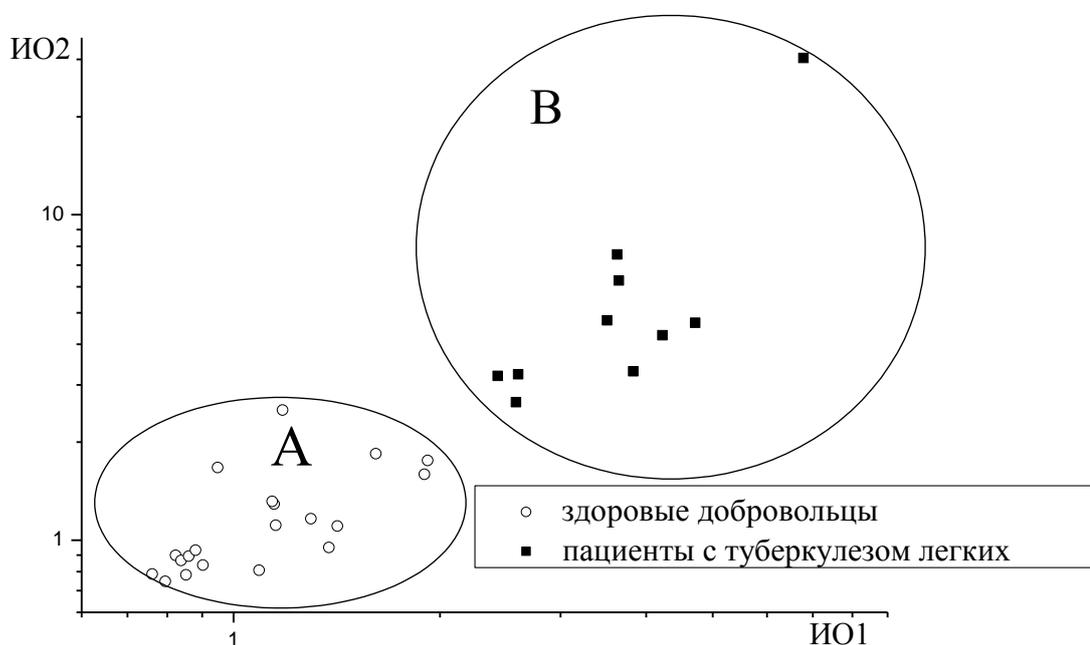


Рисунок 8. Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с туберкулезом легких и здоровых. Референтная группа представлена здоровыми лицами.

На рисунке 9 приведена диаграмма сравнения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и здоровых добровольцев. Как видно из рисунка 9, точки, соответствующие ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха объектов двух сравниваемых групп, не могут быть разделены на два упорядоченных «облака». Расположение точек диаграммы указывает на связь между ними и не позволяет полностью разделить сравниваемые группы, т.е. области значений ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и здоровых перекрываются [12, 28, 153].

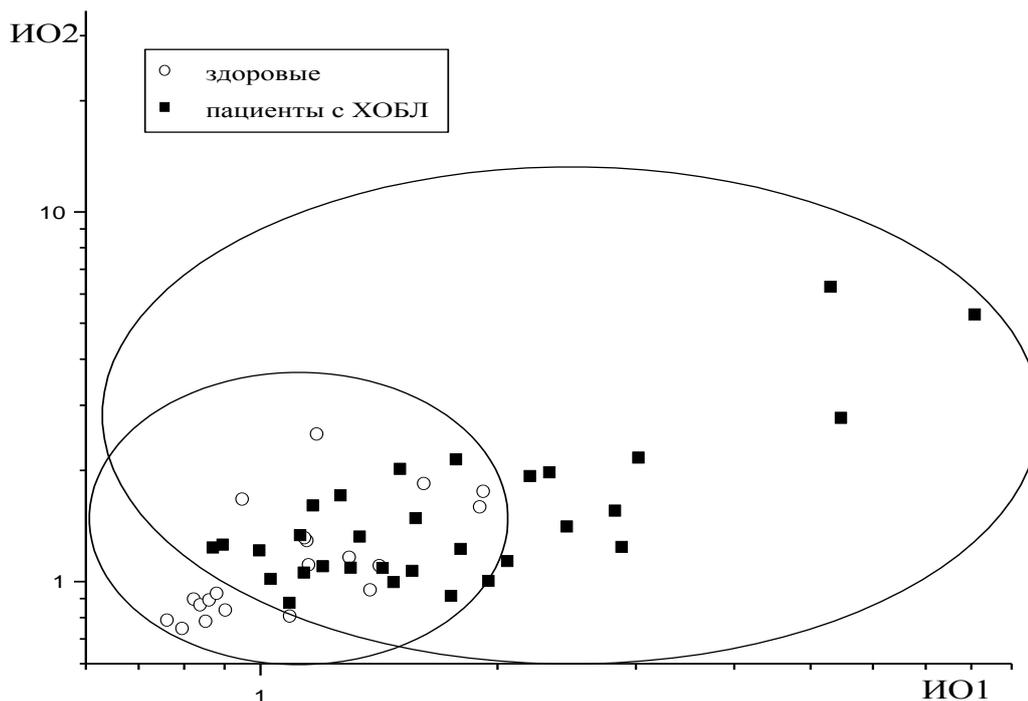


Рисунок 9. Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и здоровых. Референтная группа представлена здоровыми лицами.

Рисунок 10 представляет собой диаграмму сравнения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с внебольничной пневмонией и группы здоровых, где в качестве референтной группы взяты здоровые лица. Точки, соответствующие группе пациентов с пневмонией, расположены достаточно хаотично и не формируются в «облако». Диаграмма показывает, что ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха трех пациентов с пневмонией попали в область значений референтной группы, представленной здоровыми добровольцами, но, несмотря на это существует возможность выделения пациентов с пневмонией среди здоровых [6].

На рисунке 11 изображена диаграмма сравнения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с БА и здоровых. Точки с координатами, соответствующими значениям ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых лиц, расположены достаточно компактно, образуя «облако». Точки, характеризующие значения ИО пациентов с бронхиальной астмой, располагаются хаотично. Как видно на рисунке 11 эти «облака» пересекаются, но, несмотря на это существует возможность разделения пациентов с бронхиальной астмой и здоровых лиц [10].

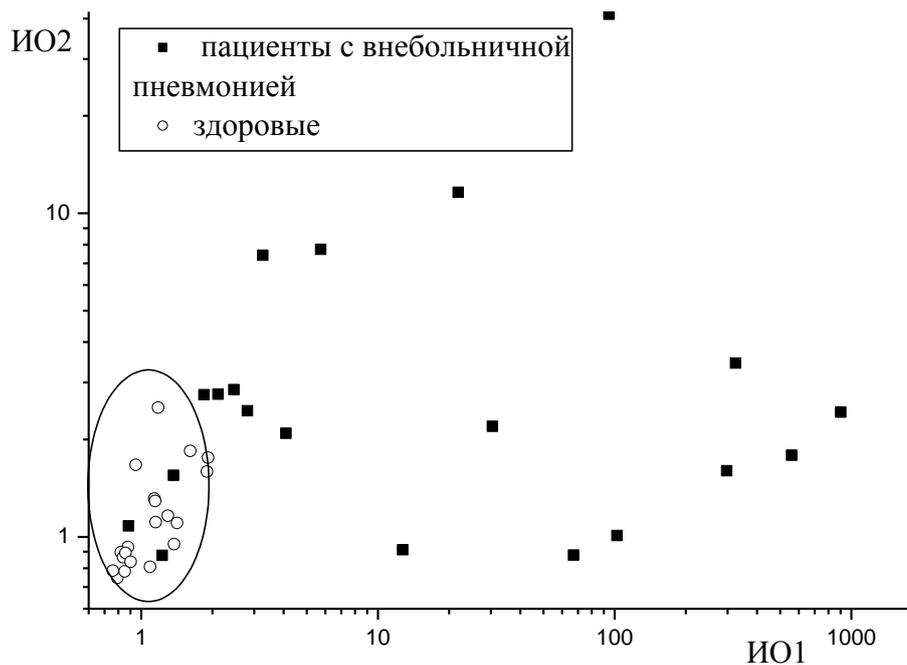


Рисунок 10. Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с внебольничной пневмонией и здоровых. Референтная группа представлена здоровыми лицами..

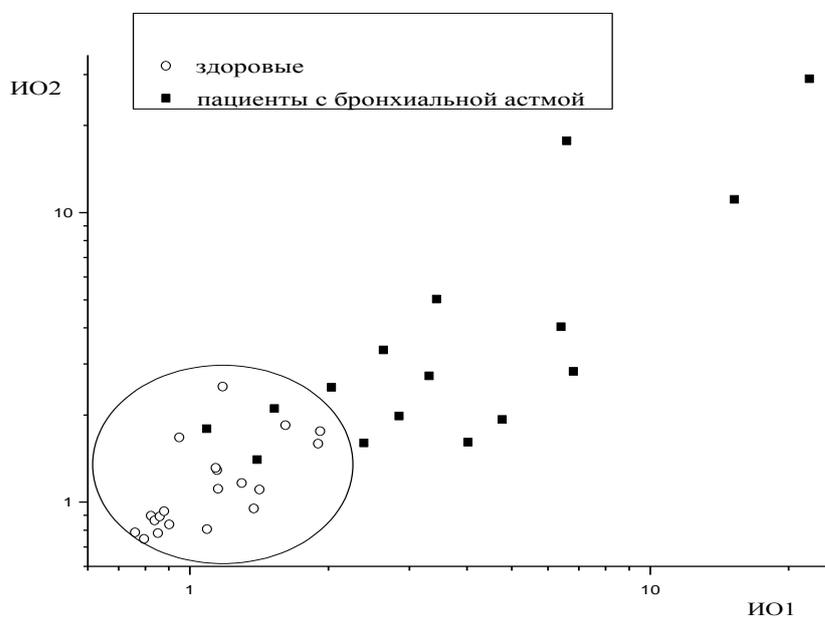


Рисунок 11. Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых и пациентов с бронхиальной астмой. Референтная группа представлена здоровыми лицами.

Таким образом, сравнение ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями и здоровых лиц при помощи точечных диаграмм позволило сделать следующие выводы:

- ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с туберкулезом легких, пневмонией, бронхиальной астмой отличаются от ИО здоровых лиц и могут быть разделены при графическом представлении
- ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц невозможно разделить полностью.

### **3.1.2 Статистический анализ интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями и здоровых лиц**

Для проверки полученных данных был проведен статистический анализ. В таблице 9 приведены результаты статистического анализа ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с рассматриваемыми бронхолегочными заболеваниями и здоровых лиц. Для каждой группы пациентов в таблице 9 приведены результаты расчетов медианы и квартилей, а также представлены результаты попарного сравнения групп пациентов с использованием критерия Манна-Уитни. Для каждой пары групп, обозначенных соответствующими цифрами, указана статистическая значимость достоверности различий (p-уровень).

Из таблицы 9 видно, что ИО1 здоровых людей достоверно отличаются от ИО1 пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями. Значения же ИО во втором диапазоне при сравнении здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ недостаточно разделяются. Неполное разделение здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ на основании расчета ИО2 может быть обусловлено наличием в обеих группах курящих лиц, поскольку по литературным данным [109, 112] выдыхаемый воздух пациентов с ХОБЛ и здоровых курильщиков имеют общие компоненты.

Таким образом, статистический анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями и здоровых добровольцев показал, что для диагностики БА, пневмонии и туберкулеза легких можно использовать значения ИО как в первом, так и во втором диапазонах спектра, тогда как для диагностики ХОБЛ можно применять только значения ИО в первом диапазоне. Поэтому для дальнейшего анализа всех бронхолегочных заболеваний использовались только значения ИО в первом диапазоне.

Таблица 9

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями и группы здоровых. Расчет интегральных оценок проводился относительно референтной группы, представленной здоровыми лицами.

Показатель	Здоровые лица		Туберкулез легких		Внебольничная пневмония		Бронхиальная астма		ХОБЛ	
	1		2		3		4		5	
	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )
<b>ИО1</b>	20	1,11 (0,86–1,32)	10	3,64 (2,83–4,13)	20	9,23 (2,38–96,58)	16	3,37 (2,30–6,45)	31	1,56 (1,18–2,26)
<b>p</b>				<b>p<sub>1-2</sub> 0,001</b>		<b>p<sub>1-3</sub> 0,001</b>		<b>p<sub>1-4</sub> 0,001</b>		<b>p<sub>1-5</sub> 0,003</b>
<b>ИО2</b>	20	1,03 (0,86–1,38)	10	4,46 (3,25–5,89)	20	2,31 (1,43–3,00)	16	2,61 (1,90–4,28)	31	1,26 (1,09–1,82)
<b>p</b>				<b>p<sub>1-2</sub> 0,001</b>		<b>P<sub>1-3</sub> 0,005</b>		<b>p<sub>1-4</sub> 0,001</b>		<b>p<sub>1-5</sub> 0,16</b>

Примечание: N-количество человек в группе, p- уровень статистической значимости, p<0,05

Таблица 10

Пороговые значения ИО1 с указанием чувствительности, специфичности и точности метода при сравнении здоровых лиц и пациентов с бронхолегочными заболеваниями

Сравниваемые группы	Пороговые значения ИО1	Результат исследования	Чувствительность	Специфичность	Точность
Здоровые – пациенты с бронхолегочными заболеваниями	$\geq 1,31$	Бронхолегочное заболевание	75 %	82 %	80 %
Здоровые – пациенты с туберкулезом легких	$\geq 2,26$	Туберкулез легких	100 %	100 %	100 %
Здоровые – пациенты с ХОБЛ	$\geq 1,28$	ХОБЛ	70 %	70 %	70 %
Здоровые – пациенты с пневмонией	$\geq 1,42$	Пневмония	90 %	85 %	88 %
Здоровые – пациенты с бронхиальной астмой	$\geq 1,66$	Бронхиальная астма	90 %	81 %	85 %
Пациенты с ХОБЛ – пациенты с другими бронхолегочными заболеваниями	$\leq 2,37$	ХОБЛ	77 %	80 %	79 %

Для оценки информативности и разрешающей способности предлагаемого метода был выполнен ROC-анализ, дающий возможность определять те значения ИО1, при которых выявляется максимальное количество больных и минимальное количество неверно диагностированных случаев [52]. Результаты ROC-анализа, а также значения чувствительности, специфичности и точности метода представлены в таблице 10.

Приведенные в таблице 10 данные уточняют результаты диаграммного сравнения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями и здоровых лиц. Во-первых, из таблицы 10 следует, что предлагаемая методика в 100 % позволяет разделить здоровых и пациентов с туберкулезом легких. Аналогичные результаты были получены в работе Б.Г. Агеева и соавт. [44]. Авторы провели сравнение ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с различными формами туберкулеза легких, которые вошли в референтную группу, и пациентов с другими заболеваниями (ИБС, язвенная болезнь желудка или ДПК, ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмония), вошедшими в группу сравнения. В работе [44] было показано, что на основе анализа сканов спектров поглощения проб выдыхаемого воздуха можно предположить наличие или отсутствие у пациента туберкулеза легких. В заключении авторы полагают, что анализ выдыхаемого воздуха методом оптико-акустической спектроскопии может быть использован для скрининговой диагностики туберкулеза легких [44].

Во-вторых, статистический анализ показал, что с помощью предложенной методики, возможно, разделить пациентов с ХОБЛ и здоровых людей только в 70 % случаев (таблица 10) [10, 24, 28, 137]. Причина неполного разделения пока не ясна и эта проблема остается актуальной [95]. В работах [75, 99, 119, 132, 136] показано, что выдыхаемый воздух пациентов с ХОБЛ отличается от выдыхаемого воздуха здоровых добровольцев по составу ЛОС, а в работах [109, 146] установлено, что достаточно сложно отделить пациентов с ХОБЛ от здоровых людей при помощи анализа выдыхаемого воздуха. Одной из причин неполного разделения пациентов с ХОБЛ и здоровых добровольцев может являться фактор курения. Есть работы, показывающие, что более 80 органических соединений в выдыхаемом человеком воздухе связаны с курением [98]. Ряд ученых [109, 111, 136] полагают, что выдыхаемый воздух курильщиков и выдыхаемый воздух пациентов с ХОБЛ являются сходными по составу ЛОС. В работе N. Fens et al. [109] показано, что профиль выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ отличается от профиля выдыхаемого воздуха здоровых курящих людей только в 66 % случаев, но при исключении из группы ХОБЛ некурящих лиц разделение со здоровыми курильщиками улучшается до 72 %. Авторы данного исследования [109] полагают, что некоторые ЛОС в выдыхаемом воздухе здоровых курильщиков идентичны тем, которые образуются в

выдыхаемом воздухе пациентов с ХОБЛ. На основании этого N. Fens et al. полагают, что недостаточное разделение бессимптомных курильщиков и пациентов с ХОБЛ может отражать наличие «будущих» пациентов с ХОБЛ среди курильщиков с нормальной функцией легких [109].

C.O. Phillips et al. [132] в своем исследовании продемонстрировали влияние фактора курения на состав выдыхаемого воздуха. Предлагаемая авторами методика на основе анализа ЛОС в выдыхаемом воздухе в 78 % случаев позволяет выявлять пациентов с ХОБЛ и в 64 % случаев здоровых лиц. При удалении авторами исследования из группы здоровых курящих лиц точность выявления здоровых увеличилась до 74%.

M. Basanta et al. [111, 136] с помощью анализа выдыхаемого воздуха методом хромато-масс-спектрологии смогли дифференцировать пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц только в 70 % случаев. При сравнении пациентов с ХОБЛ со здоровыми некурящими точность разделения составила 73 %, а при сравнении со здоровыми курящими возросла до 91 % [111, 136].

В-третьих, данные, представленные в таблице 10, показывают, что точность разделения пациентов с пневмонией и здоровых лиц составляет 87,5 % [6]. Предлагаемая методика хотя и не позволяет разделить пациентов с пневмонией и здоровых лиц в 100 % случаев, но приближается по степени точности к технологии «электронный нос», которая не только распознает пациентов с пневмонией среди обследуемых лиц в 91 % случаев, но и определяет вид бактерии, вызвавшей пневмонию [101, 118]. Метод детектирования цианистого водорода и изопрена в выдыхаемом воздухе позволяет выявлять пневмонию в 66 % случаев [83].

В-четвертых, из таблицы 10 видно, что при пороговом значении ИО1, превышающем 1,66, в 85 % случаев существует возможность разделения здоровых лиц и пациентов с бронхиальной астмой [10].: Технология «электронный нос» [80, 95, 109] на основе определения профиля ЛОС в выдыхаемом воздухе позволяет диагностировать БА в 87,5 % случаев, тогда как при применении спирографии и определении уровня NO в выдыхаемом воздухе точность диагностики составляет 70,8 % и 79,2 % соответственно [102].

Следует подчеркнуть, что метод расчета ИО носит альтернативный характер, то есть при сравнении скана спектра поглощения выдыхаемого воздуха обследуемого человека со сканами референтной группы, представленной в данном случае здоровыми лицами, можно ответить только на вопрос «здоров человек или болен?». Поэтому ИО1 всех пациентов с бронхолегочными заболеваниями были объединены и проведен ROC-анализ относительно референтной группы, представленной здоровыми добровольцами. Представленные в таблице 10 данные показывают, что методика позволяет с точностью 80 % отличать пациентов с бронхолегочными заболеваниями от здоровых добровольцев. При пороговых значениях ИО1

более 1,31 можно предполагать у обследуемого человека патологию легких, в данном случае одного из представленных заболеваний.

Для расширения границ метода было проведено сравнение ИО групп пациентов не только с ИО референтной группой, но и между собой с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты сравнения представлены в таблице 11, где для каждой группы пациентов рассчитаны значения медианы и квартилей, и отдельно представлены результаты попарного сравнения групп пациентов с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для каждой пары групп, обозначенных соответствующими цифрами, указана статистическая значимость достоверности различий (р-уровень). Из таблицы 11 видно, что ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с туберкулезом легких отличаются только от ИО пациентов с ХОБЛ как в первом, так и во втором используемых диапазонах спектра. ИО пациентов с пневмонией не отличаются от ИО пациентов с бронхиальной астмой, но различия ИО пациентов с пневмонией и ХОБЛ в первом диапазоне статистически значимы. Отметим, что ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой различаются в обоих диапазонах спектра.

Таблица 11

Межгрупповое сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями

Показатель	Туберкулез		Пневмония		Бронхиальная астма		ХОБЛ	
	1		2		3		4	
	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )
<b>ИО1</b>	10	3,64 (2,83–4,13)	20	9,23 (2,38–96,58)	16	3,37 (2,30–6,45)	31	1,56 (1,18–2,26)
<b>р</b>				p <sub>1-2</sub> 1,0		p <sub>1-3</sub> 1,0 p <sub>2-3</sub> 1,0		p <sub>1-4</sub> <b>0,001</b> p <sub>2-4</sub> <b>0,001</b> p <sub>3-4</sub> <b>0,01</b>
<b>ИО2</b>	10	4,46 (3,25–5,89)	20	2,31 (1,43–3,00)	16	2,61 (1,90–4,28)	31	1,26 (1,09–1,82)
<b>р</b>				p <sub>1-2</sub> 0,11		p <sub>1-3</sub> 0,2 p <sub>2-3</sub> 1,0		p <sub>1-4</sub> < <b>0,001</b> p <sub>2-4</sub> 0,25 p <sub>3-4</sub> < <b>0,001</b>

Примечание: N-количество человек в группе, р-уровень статистической значимости, p<0,05

Таблица 12

Пороговые значения ИО1 при сравнении внутри группы бронхолегочных заболеваний с указанием чувствительности, специфичности и точности.

<b>Сравниваемая пара заболеваний</b>	<b>Пороговые значение ИО</b>	<b>Диагноз</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>Точность</b>
<b>Пациенты с туберкулезом – пациенты с ХОБЛ</b>	$\leq 2,57$	ХОБЛ	81 %	90 %	83 %
<b>Пациенты с ХОБЛ – пациенты с бронхиальной астмой</b>	$\leq 2,29$	ХОБЛ	75 %	74 %	74 %
<b>Пациенты с ХОБЛ – пациенты с пневмонией</b>	$\leq 2,28$	ХОБЛ	74 %	75 %	75 %
<b>Пациенты с ХОБЛ – пациенты с другими бронхолегочными заболеваниями</b>	$\leq 2,37$	ХОБЛ	77 %	80 %	79 %

Таким образом, приведенный в таблице 11 межгрупповой статистический анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями при референтной группе, представленной здоровыми добровольцами, показал, что по значениям ИО в диапазоне  $931-953 \text{ см}^{-1}$  возможна дифференциация пациентов с ХОБЛ от других бронхолегочных заболеваний. Тогда как разделить пациентов с пневмонией, туберкулезом легких и бронхиальной астмой между собой данной методикой не представляется возможным.

Следующим этапом работы стал ROC-анализ для получения пороговых значений ИО1, позволяющих дифференцировать пациентов с ХОБЛ от здоровых лиц и пациентов с другими бронхолегочными заболеваниями (таблица 12). Расчеты проводились только по значениям ИО в первом диапазоне, по причинам отмеченным ранее.

Учитывая, что при сравнении ИО1 спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями, рассчитанными относительно референтной группы здоровых лиц, возможна только дифференциация пациентов с ХОБЛ от других бронхолегочных заболеваний, то ИО1 пациентов с пневмонией, БА и туберкулезом легких были объединены в одну группу, и проведен ROC-анализ (таблица 12). Приведенные в таблице 12 данные показывают, что при значениях ИО1 менее 2,37 в 79 % случаев можно выделить ХОБЛ среди других бронхолегочных заболеваний.

Обобщение данных, приведенных в таблицах 10 и 12, дало возможность разработать диапазоны значений ИО1, позволяющие предполагать наличие бронхолегочных заболеваний у обследуемых лиц (таблица 13). Таким образом, если человек не имеет бронхолегочного заболевания, то его ИО1 должна быть менее 1,31. Если значение ИО1 находится в пределах от 1,31 до 2,37, то можно предполагать ХОБЛ у обследуемого пациента. При ИО1 более 2,37 можно предполагать наличие у человека другого бронхолегочного заболевания, в частности пневмонии, бронхиальной астмы или туберкулеза легких (таблица 13).

Таблица 13

## Диагностические интервалы

<b>Границы изменения значений пороговой интегральной оценки в диапазоне <math>931-953 \text{ см}^{-1}</math></b>	<b>Состояние пациента</b>	<b>Точность установления диагноза</b>
<b><math>\text{ИО1} &lt; 1,31</math></b>	Здоров	80 %
<b><math>1,31 \leq \text{ИО1} \leq 2,37</math></b>	ХОБЛ	79 %
<b><math>\text{ИО1} &gt; 2,37</math></b>	Другие легочные заболевания	79 %

На основании полученных результатов сделаны следующие заключения:

1. ИО1 пациентов с бронхолегочными заболеваниями: ХОБЛ, БА, туберкулез легких, внебольничная пневмония, достоверно отличаются от ИО1 здоровых лиц;
2. Получены пороговые значения ИО1, позволяющие наиболее эффективно выявлять потенциальных пациентов с патологией легких среди обследуемых;
3. На основании статистического анализа предложен диагностический алгоритм, который дает возможность проводить первичный скрининг с целью выявления ХОБЛ и других бронхолегочных заболеваний среди обследуемых.

## **3.2 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и другими бронхолегочными заболеваниями.**

### **Особенности выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ**

На втором этапе работы для диагностики ХОБЛ в качестве референтной группы были выбраны пациенты с ХОБЛ. Такой выбор референтной группы обусловлен тем, что на обследование обращается человек, имеющий проблемы с дыханием и, следовательно, не имеет смысла сравнивать его выдыхаемый воздух с выдыхаемым воздухом здоровых людей, отвечая на вопрос «болен пациент или нет?».

Далее был проведен сравнительный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ, БА и пневмонией, оценена корреляция измеряемых при ХОБЛ клиничко-функциональных показателей и ИО, выявлены критерии для дифференциальной диагностики ХОБЛ среди симптомосходных заболеваний. Для проведения анализа был проведен расчет ИО и построение точечных диаграмм для всех рассматриваемых групп пациентов.

#### **3.2.1 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и другими бронхолегочными заболеваниями с помощью точечных диаграмм и статистического анализа**

Референтная группа была представлена 31 пациентом с ХОБЛ, для каждого из которых рассчитывались средние значения ИО. Полученная информация визуализировалась в виде диаграммы, состоящей из точек, расположенных на плоскости с системой координат, где по оси абсцисс откладываются значения ИО1, соответствующие диапазону 1, а по оси ординат значения ИО2, соответствующие диапазону 2 (рисунок 12).

На рисунке 12 представлена точечная диаграмма ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ, представляющих референтную группу [12, 28].

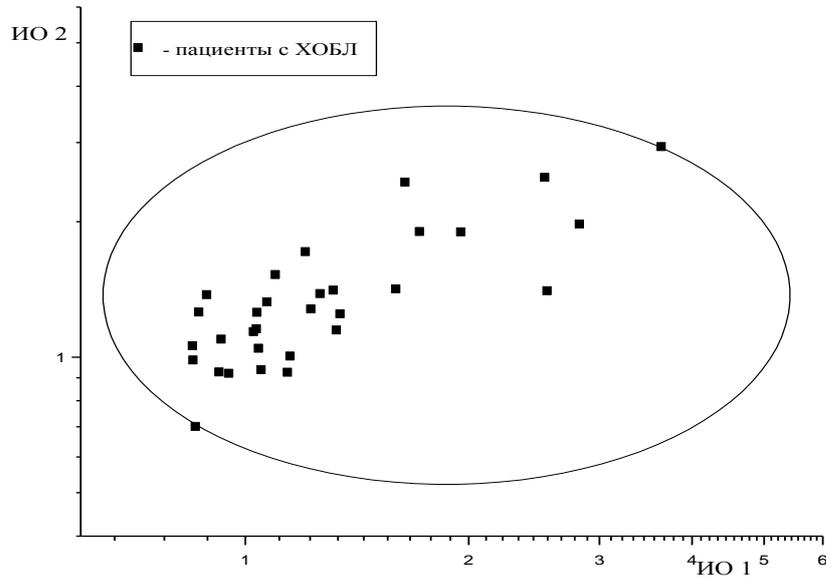


Рисунок 12. Интегральные оценки спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ, вошедших в референтную группу.

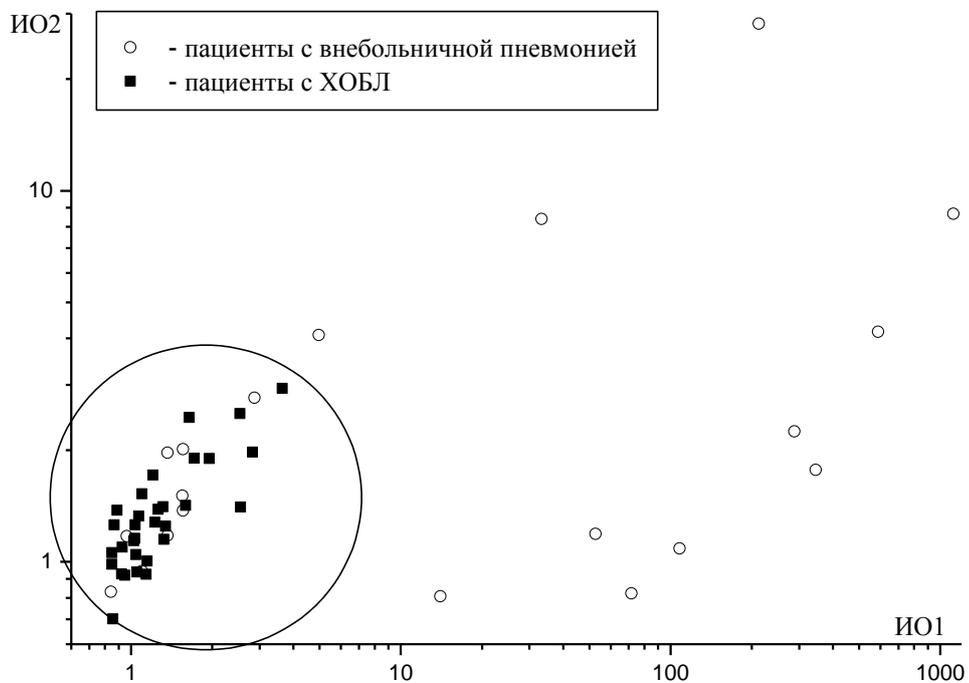


Рисунок 13. Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и внебольничной пневмонией

Диаграмма сравнения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов с внебольничной пневмонией приведена на рисунке 13. Как видно, точки, соответствующие ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с пневмонией, расположены достаточно хаотично и частично попадают в область значений ИО референтной группы. Одной из причин такого расположения являются различные возбудители пневмонии у пациентов исследуемой группы, кроме того нельзя исключать влияние фактора курения [109, 146]. Области значений, соответствующие сравниваемым группам, перекрываются на некотором промежутке, но, несмотря на это существует возможность частичного разделения пациентов с пневмонией и пациентов с ХОБЛ.

Возможность такого разделения подтверждают данные сравнительного анализа ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пневмонией. В таблице 14 для каждой группы пациентов приведены результаты расчетов медианы и квартилей, а в отдельной части таблицы помещены результаты сравнения групп пациентов с использованием критерия Манна-Уитни и указана статистическая значимость достоверности различий (р-уровень). Как видно из таблицы, эти две группы достоверно различаются только по значениям ИО в первом диапазоне спектра, тогда как по значениям ИО во втором диапазоне различий не выявлено. В доступной литературе не было найдено сведений о сравнении выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пневмонией.

Таблица 14

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пневмонией

Показатель	ХОБЛ		Пневмония		p
	1		2		
	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	
<b>ИО1</b>	31	1,14 (0,99-1,47)	20	4,97 (1,55-108,20)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>ИО2</b>	31	1,26 (1,05-1,47)	20	1,77 (1,17-2,77)	0,86

Примечание: N-количество человек в группе, p-уровень статистической значимости, p<0,05

Рисунок 14 представляет собой диаграмму сравнения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха референтной группы и пациентов, у которых ХОБЛ развивалась на фоне приема наркотических веществ. Опасность этого заболевания у людей, принимающих

наркотические вещества, состоит в том, что ХОБЛ очень быстро прогрессирует и приводит к выраженной дыхательной недостаточности у лиц молодого возраста (30-40 лет). Причины столь быстрого и необратимого развития ХОБЛ у данной категории людей пока полностью не выяснены.

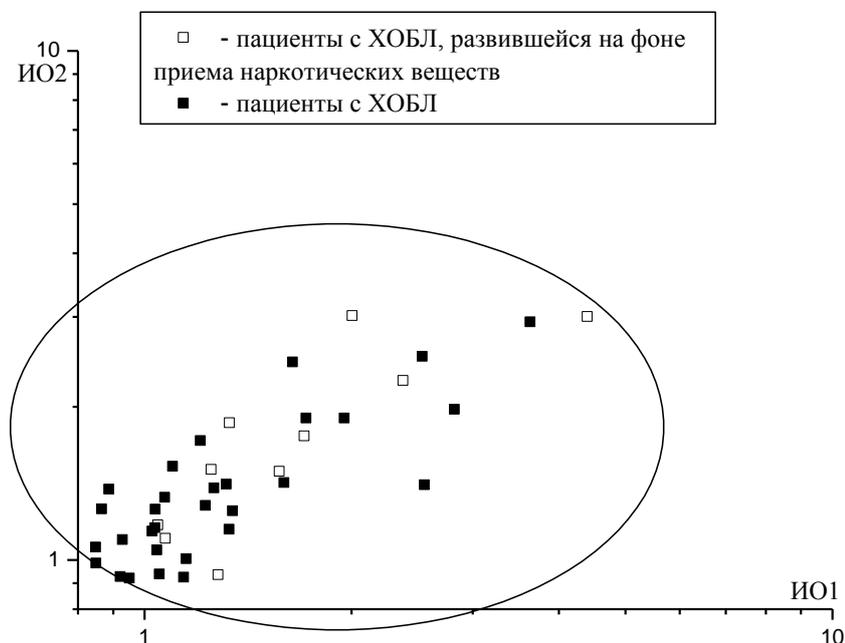


Рисунок 14. Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ

Как видно из рисунка 14, все точки, соответствующие ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ, развившейся на фоне приема наркотических веществ, находятся внутри «облака», которое образовано точками, соответствующими значениям ИО референтной группы. Следовательно, невозможно разделить эти две группы пациентов, что позволяет говорить о сходстве спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов референтной группы и пациентов с ХОБЛ, развившейся на фоне приема наркотических веществ.

Полученный вывод подтверждается проведенным сравнительным анализом ИО1 и ИО2 данных групп пациентов (таблица 15). Статистически значимых различий между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ, не было обнаружено (таблица 15).

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что выдыхаемый воздух пациентов с «обычной» ХОБЛ и пациентов с ХОБЛ, развившейся на фоне приема наркотических веществ, схожи по составу.

Таблица 15

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ

Показатель	ХОБЛ		ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ		p
	1		2		
	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	
<b>ИО1</b>	31	1,14 (0,99–1,47)	10	1,3 (1,12–1,67)	1,0
<b>ИО2</b>	31	1,26 (1,05–1,47)	10	1,5 (1,12–1,83)	1,0

Примечание: N-количество человек в группе, p-уровень статистической значимости, p<0,05

Следующим заболеванием, для которого проводился сравнительный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха, стала бронхиальная астма. На рисунке 15 изображена диаграмма сравнения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и БА. Как уже отмечалось, точки, соответствующие референтной группе, образуют компактное «облако». Точки, соответствующие ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха объектов группы сравнения, располагаются хаотично и образуют два «облака», которые перекрываются на некотором промежутке («облако» 1 и 2 соответственно). «Облако» 1 полностью находится в области значений референтной группы, тогда как «облако» 2 имеет только некоторый общий промежуток с областью значений референтной группы (рисунок 15).

Такое распределение значений ИО пациентов с БА можно объяснить разнородностью данного заболевания. Согласно GINA-2014, бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание с выраженной вариабельностью, которое обычно характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей [114].

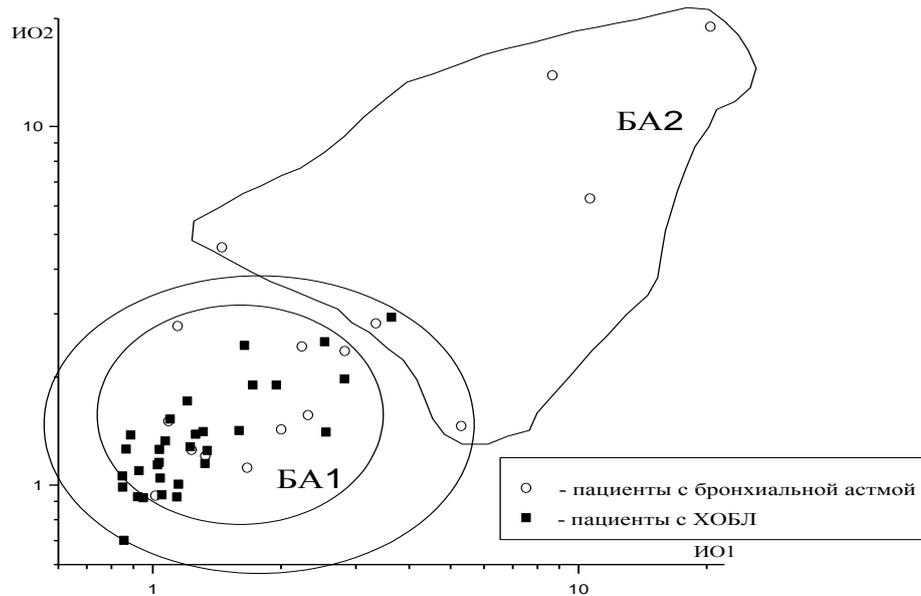


Рисунок 15. Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и с бронхиальной астмой.

Для поиска причин такого различия ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха и формирования двух различных групп пациентов с БА был проведен анализ их данных. Пациенты с БА разделены на две группы в зависимости от нахождения значений их ИО в «облаке» 1 или 2, соответственно группы БА1 и БА2 (таблица 16).

Таблица 16

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с бронхиальной астмой

Параметр	БА1		БА2		p
	N	M ± Sd	N	M ± Sd	
Возраст	10	63,0 ± 7,9	6	53,2 ± 17,6	0,194
ЧДД	10	21,0 ± 2,5	6	20,3 ± 1,9	0,562
АСТ-тест	10	8,5 ± 2,2	6	10,7 ± 4,9	0,297
ОФВ <sub>1</sub>	10	74,2 ± 20,4	6	84,8 ± 29,3	0,428
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	10	0,54 ± 0,6	6	0,73 ± 0,6	<0,001
SaO <sub>2</sub>	10	96,7 ± 1,5	6	94,5 ± 4,1	0,195

Примечание: N-количество человек в группе, p-уровень статистической значимости, p<0,05

Для каждой группы были рассчитаны средние значения и стандартное отклонение следующих показателей: возраст, частота дыхательных движений (ЧДД), значения АСТ-теста,  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , сатурация кислорода ( $SpO_2$ ) (таблица 16). Из таблицы 16 видно, что данные группы достоверно различаются только по значениям соотношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . Пациенты группы БА1, соответствующие «облаку» 1 на рисунке 15, имеют значения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 0,70, тогда как у пациентов группы БА2, соответствующей «облаку» 2, значения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  более 0,70.

Наличие признаков необратимой обструкции ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 0,70) позволяет заподозрить у пациентов первой группы ХОБЛ (сочетание ХОБЛ и БА носит название overlap-синдром) или фенотип БА со стойким ограничением воздушного потока [114]. С целью определения фенотипа БА или выявления overlap-синдрома было проведено сравнение ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов референтной группы и пациентов с БА каждой группы отдельно (таблица 17). В таблице 17 для каждой группы пациентов приведены результаты расчетов медианы и квартилей, а в отдельной части таблицы помещены результаты сравнения групп пациентов с использованием критерия Манна-Уитни и указана статистическая значимость достоверности различий (p-уровень).

Таблица 17

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов с бронхиальной астмой из группы 1 и 2

Показатель	ХОБЛ		БА 1		БА 2		p		
	1		2		3				
	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
<b>ИО1</b>	31	1,14 (0,99-1,47)	10	4,77 (3,14-10,91)	6	2,63 (2,03-4,02)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,63
<b>ИО2</b>	31	1,26 (1,05-1,47)	10	5,03 (1,96-14,41)	6	2,49 (1,61-2,83)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,52

Примечание: N-количество человек в группе, p-уровень статистической значимости,  $p < 0,05$

Анализ данных таблицы 17 показал, что значения ИО и в первом и во втором диапазонах позволяют разделить пациентов с ХОБЛ и БА, как первой, так и второй группы. Наличие статистически значимых различий между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и БА позволяет говорить об отсутствии у пациентов первой группы ХОБЛ, несмотря на признаки необратимой бронхиальной обструкции ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 0,70).

Нужно заметить, что статистически значимых различий между ИО обеих групп пациентов с БА не было получено ни в одном из диапазонов (таблица 17). Следовательно, пациенты данных групп имеют сходный по составу выдыхаемый воздух, что дает возможность объединить их в одно целое.

В таблице 18 представлены результаты сравнения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов референтной группы и единой группы пациентов с БА. Из таблицы видно, что ИО двух сравниваемых групп достоверно различаются в обоих диапазонах спектра (таблица 18). Полученные результаты говорят о различии состава выдыхаемого воздуха при ХОБЛ и БА, и позволяют использовать данный метод для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Таблица 18

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов референтной группы ХОБЛ и пациентов с бронхиальной астмой

Показатель	ХОБЛ		Бронхиальная астма		P
	1		2		
	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	
ИО1	31	1,14 (0,99–1,47)	16	2,12 (1,31–3,83)	<b>0,009</b>
ИО2	31	1,26 (1,05–1,47)	16	1,97 (1,38–3,27)	<b>0,04</b>

Примечание: N-количество человек в группе, p-уровень статистической значимости, p<0,05

Таким образом, можно сделать заключение, что статистический анализ и анализ методом точечных диаграмм показывают достоверное отличие ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ от пациентов с пневмонией и БА в первом диапазоне спектра [24]. Для ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов референтной группы, представленной пациентами с ХОБЛ, и пациентов, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ, статистически значимых отличий не было обнаружено.

Как указывалось выше, метод расчета ИО позволяет оценивать близость исследуемого индивидуума к референтной группе, в данном случае к группе пациентов с ХОБЛ. Для изучения возможностей метода было проведено сравнение групп пациентов не только с референтной группой, но и между собой с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты

сравнения представлены в таблице 19, где для каждой группы пациентов рассчитаны значения медианы и квартилей, и отдельно помещены результаты попарного сравнения групп пациентов с использованием критерия Манна-Уитни. Для каждой пары групп, обозначенных соответствующими цифрами, указана статистическая значимость достоверности различий (р-уровень). Из таблицы 19 видно, что достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдается.

Таблица 19

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями

Показатель	Бронхиальная астма		Пневмония		ХОБЛ, развившаяся на фоне приема наркотических веществ		p		
	1		2		3				
	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
<b>ИО1</b>	16	2,12 (1,31–3,83)	21	4,97 (1,55–108,20)	10	1,30 (1,12–1,67)	1,0	0,77	0,17
<b>ИО2</b>	16	1,97 (1,38–3,27)	21	1,77 (1,17–2,77)	10	1,50 (1,12–1,83)	1,0	1,0	1,0

Примечание: N-количество человек в группе, p-уровень статистической значимости, p<0,05

Для оценки информативности и разрешающей способности предлагаемого метода проводился расчет значений чувствительности, специфичности и точности (таблица 20). На основе полученных данных был выполнен ROC-анализ, дающий возможность определять те пороговые значения ИО1, при которых выявляется максимальное количество больных и минимальное количество неверно диагностированных случаев [52]. Как указывалось в предыдущем параграфе, для расчетов использовались только значения ИО в первом диапазоне спектра. Приведенные в таблице 20 данные уточняют результаты диаграммного сравнения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов с другими бронхолегочными заболеваниями.

Диагностические значения ИО1

Сравниваемая пара заболеваний	Пороговое значение ИО1	Диагноз	Чувствительность	Специфичность	Точность
ХОБЛ – пневмония	$\leq 2,27$	ХОБЛ	74 %	73 %	73 %
ХОБЛ-Бронхиальная астма	$\leq 2,29$	ХОБЛ	74 %	75 %	75 %

Анализ результатов, полученных при использовании референтной группы, состоящей из пациентов с ХОБЛ, позволяет сделать следующие выводы:

- статистический анализ показал, что с помощью используемого метода в 75 % случаев возможно разделение пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ. Такая технология, как «электронный нос» позволяет в 96 % случаев отличать «breathprints» пациентов с бронхиальной астмой от «breathprints» пациентов с ХОБЛ [111, 114, 144]. Анализ профилей ЛОС в КВВ позволяет с точностью 83 % разделять больных бронхиальной астмой и ХОБЛ [7]. Полученный нами результат несколько хуже, чем при применении анализа КВВ и технологии «электронный нос», но использованный нами метод является значительно менее затратным и более легким в реализации;
- метод расчета ИО1 в 73 % случаев позволяет разделить пациентов с ХОБЛ и пневмонией. В доступной литературе не было найдено сведений о сравнении выдыхаемого воздуха пациентов с пневмонией и ХОБЛ.

Следует подчеркнуть, что на основании альтернативности метода расчета ИО при сравнении скана спектра поглощения выдыхаемого воздуха обследуемого человека со сканами референтной группы, представленной в данном случае пациентами с ХОБЛ, можно ответить только на вопрос болен человек ХОБЛ или нет. Представленные в таблице 20 данные показывают, что методика позволяет с достаточной точностью отличать пациентов с ХОБЛ от пациентов с пневмонией и БА. При пороговых значениях ИО1 менее 2,27 можно предполагать у обследуемого человека ХОБЛ.

### 3.2.2 Особенности выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ

В настоящее время большое внимание уделяется индивидуально ориентированной медицине. С этой целью была создана новая классификация ХОБЛ, учитывающая не только спирометрические характеристики, но и частоту обострений и субъективные ощущения пациентов, кроме того, ведутся поиски разных фенотипов ХОБЛ. В работе [111] на основе анализа выдыхаемого воздуха авторы смогли разделить пациентов с ХОБЛ, принимающих и не принимающих ИГКС; выделить пациентов с повышенным количеством эозинофилов в мокроте ( $\geq 1\%$  и  $\geq 2\%$  эозинофилов в мокроте) среди всех больных ХОБЛ; определить группу пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями (более 2х в год). Таким образом, выделение разных фенотипов болезни позволит проводить более тщательный подбор терапии [9, 75, 86, 106].

С учетом современных требований, в данной работе был проведен сравнительный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ с разделением их как в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ (GOLD-2014), так и по спирометрической классификации (GOLD-2006). Результаты анализа представлены в таблицах 21 и 22.

Таблица 21

Интегральные оценки спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ (GOLD-2014)

Показатель	Группа А		Группа В		Группа С		Группа D	
	1		2		3		4	
	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )
<b>ИО1</b>	5	0,95 (0,92–1,04)	6	1,18 (1,04–1,32)	3	2,55 (1,79–3,09)	17	1,15 (1,04–1,59)
<b>p</b>			p <sub>1-2</sub> 1,0		p <sub>1-3</sub> 0,86 p <sub>2-3</sub> 1,0		p <sub>1-4</sub> 0,98 p <sub>2-4</sub> 1,0 p <sub>3-4</sub> 1,0	
<b>ИО2</b>	5	1,05 (0,93–1,06)	6	1,15 (1,03–1,35)	3	1,4 (1,27–2,17)	17	1,38 (1,26–1,71)
<b>p</b>			p <sub>1-2</sub> 1,0		p <sub>1-3</sub> 0,43 p <sub>2-3</sub> 1,0		p <sub>1-4</sub> 0,12 p <sub>2-4</sub> 1,0 p <sub>3-4</sub> 1,0	

Примечание: N-количество человек в группе, p-уровень статистической значимости, p<0,05

Для каждой группы пациентов были рассчитаны значения медианы и квартилей и проведено попарное сравнение групп пациентов с использованием критерия Манна-Уитни. Для каждой пары групп, обозначенных соответствующими цифрами, указана статистическая значимость достоверности различий (р-уровень).

Данные, приведенные в таблицах 21 и 22, показывают, что достоверно различаются только ИО2 спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов со II и III стадиями ХОБЛ согласно спирометрической классификации. В большинстве случаев не было получено достоверных различий между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ на разных стадиях, что позволяет предположить отсутствие изменений состава выдыхаемого воздуха по мере увеличения степени тяжести заболевания.

Таблица 22

Интегральные оценки спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ в зависимости от стадии спирометрической классификации (GOLD-2006)

Показатель	II стадия		III стадия		IV стадия	
	1		2		3	
	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )
<b>ИО1</b>	12	1,04 (0,94-1,32)	12	1,43 (1,11-2,54)	7	1,10 (0,97-1,18)
<b>р</b>			p <sub>1-2</sub> 0,16		p <sub>1-3</sub> 1,0 p <sub>2-3</sub> 0,25	
<b>ИО2</b>	12	1,1 (0,97-1,18)	12	1,39 (1,27-1,92)	7	1,33 (1,13-1,62)
<b>р</b>			p <sub>1-2</sub> <b>0,043</b>		p <sub>1-3</sub> 0,68 p <sub>2-3</sub> 1,0	

Примечание: N-количество человек в группе, р-уровень статистической значимости, p<0,05

Полученные результаты несколько противоречивы. При использовании в качестве референтной группы пациентов с ХОБЛ метод не позволяет разделять пациентов по стадиям, так как все они входят в референтную группу. Для уверенного разделения (или неразделения) пациентов с разными стадиями ХОБЛ необходимо использовать референтные группы, каждая из которых образована пациентами с одной и той же стадией заболевания. К сожалению, в рамках данной работы это оказалось невозможным из-за недостаточного количества пациентов с одной и той же стадией ХОБЛ.

Корреляционный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха и таких параметров, как возраст, индекс курильщика, SpO<sub>2</sub>, ЧДД, частота сердечных сокращений (ЧСС), ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, значения САТ- и mMRS-тестов у пациентов с ХОБЛ, выполненный в данной работе, показал отсутствие взаимосвязи между ними (таблица 23) [12, 24, 28].

Таблица 23

Корреляционный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха и клинико-функциональных показателей у пациентов с ХОБЛ

Показатель		ИО1	ИО2
Возраст	rS	0,25	0,02
	p	0,170	0,907
ЧСС	rS	0,18	0,29
	p	0,324	0,111
ЧДД	rS	-0,12	-0,03
	p	0,511	0,877
ФЖЕЛ	rS	0,10	0,09
	p	0,588	0,641
ОФВ <sub>1</sub>	rS	0,07	-0,05
	p	0,709	0,806
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	rS	-0,03	0,10
	p	0,878	0,605
Индекс курильщика	rS	-0,17	0,13
	p	0,357	0,483
SpO <sub>2</sub>	rS	-0,23	-0,24
	p	0,204	0,199
mMRS-тест	rS	-0,09	0,15
	p	0,643	0,413
САТ-тест	rS	-0,12	0,13
	p	0,511	0,503

Примечание: rS – коэффициент ранговой корреляции Спирмана, p-уровень статистической значимости, p<0,05

Тогда как для пациентов с БА выявлена корреляция средней степени между значениями  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  и значениями ИО1 и ИО2 спектров поглощения выдыхаемого воздуха, рассчитанных относительно референтной группы ХОБЛ ( $r_1=0,65$  и  $p_1=0,00647$ ,  $r_2=0,59$  и  $p_2=0,01433$  соответственно ИО1 и ИО2).

Полученные нами результаты позволяют сделать следующие заключения:

1. ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и другими бронхолегочными заболеваниями различаются;
2. Отсутствие достоверных различий между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ, свидетельствует о сходстве по составу выдыхаемого воздуха данных групп пациентов;
3. Выявление потенциальных пациентов с ХОБЛ среди обследуемых лиц возможно на основе найденного порогового значения ИО1;
4. У пациентов с ХОБЛ отсутствуют статистически значимые корреляционные связи между значениями ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха и такими параметрами, как возраст, индекс курильщика,  $\text{SaO}_2$ , ЧДД, ЧСС, ФЖЕЛ,  $\text{ОФВ}_1$ ,  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ , значения САТ и mMRS-тестов;
5. Не получены статистически значимые различия между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с разными стадиями ХОБЛ.

### **3.3 Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха некурящих здоровых лиц и пациентов с бронхолегочными заболеваниями**

Курение является одной из основных причин развития ХОБЛ. Более 80 органических соединений в выдыхаемом воздухе человека связаны именно с курением [98, 145]. Данные относительно учета фактора курения при анализе выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ достаточно противоречивы. N. Fens et al. [109] в 66 % случаев дифференцировали выдыхаемый воздух пациентов с ХОБЛ от выдыхаемого воздуха курящих здоровых лиц, но не смогли отличить выдыхаемый воздух пациентов с ХОБЛ от выдыхаемого воздуха некурящих здоровых, объясняя это отсутствием активного воспалительного процесса у пациентов с ХОБЛ. Авторы данного исследования [109] полагают, что некоторые ЛОС в выдыхаемом воздухе здоровых курильщиков идентичны тем, которые образуются в выдыхаемом воздухе пациентов с ХОБЛ. В исследовании M. Basanta et al. [111] показано, что бывшие курящие пациенты с

ХОБЛ отличаются от некурящих здоровых лиц в 73 % случаев. Литературные данные свидетельствуют о том, что выдыхаемый воздух курильщиков и бывших курильщиков с ХОБЛ не отличается по составу ЛОС [109].

Учитывая выше изложенное, можно предположить, что удаление из референтной группы курящих людей улучшит разделение пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц. С целью проведения такого исследования была создана еще одна референтная группа, которая включила в себя только некурящих здоровых добровольцев, 16 человек. Для данной референтной группы и пациентов с ХОБЛ и БА были рассчитаны ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха. Нужно отметить, что все пациенты с ХОБЛ являлись курильщиками, как бывшими, так и продолжающими курить. Среди пациентов с бронхиальной астмой было 6 курящих и 10 некурящих соответственно.

Результаты статистического анализа представлены в таблицах 24 и 25, где для каждой группы пациентов рассчитаны значения медианы и квартилей и даны результаты попарного сравнения групп пациентов с использованием критерия Манна-Уитни. Для каждой пары групп, обозначенных соответствующими цифрами, указана статистическая значимость достоверности различий (р-уровень).

Таблица 24

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха некурящих здоровых и пациентов с ХОБЛ

Показатель	Некурящие здоровые		ХОБЛ		p
	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	
ИО1	16	0,93 (0,85–1,15)	31	1,86 (1,65–2,45)	< 0,001
ИО2	16	0,91 (0,83–1,19)	31	1,97 (1,34–2,54)	< 0,001

Примечание: N-количество человек в группе, p-уровень статистической значимости, p<0,05

Из таблицы 24 видно, что статистически значимые различия между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха некурящих здоровых и пациентов с ХОБЛ получены в обоих диапазонах спектра. Тогда как при включении в референтную группу курящих лиц, различия наблюдались только между значениями ИО в первом диапазоне спектра (таблица 9). Полученные данные (таблица 9 и таблица 23) свидетельствуют о том, что во втором диапазоне регистрируются спектры соединений, образование которых связано с курением. Данные

вещества входят в состав выдыхаемого воздуха, как здоровых курильщиков, так и курящих пациентов с ХОБЛ, что согласуется с данными других исследователей [109].

Таблица 25

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых некурящих и пациентов с бронхиальной астмой (курящих и некурящих)

Показатель	Некурящие здоровые		Курящие пациенты с БА		Некурящие пациенты с БА	
	1		2		3	
	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )
ИО1	16	0,93 (0,85–1,15)	6	2,06 (1,65–3,99)	10	4,00 (2,39–6,81)
p				$p_{12} < 0,001$		$p_{13} < 0,001$
ИО2	16	0,91 (0,83–1,19)	6	2,17 (1,71–2,94)	10	2,65 (1,97–2,76)
p				$p_{12} 0,002$		$p_{13} < 0,001$

Примечание: N-количество человек в группе, p-уровень статистической значимости,  $p < 0,05$

Результаты, представленные в таблице 25, показывают, что ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхиальной астмой, как курящих, так и некурящих, отличаются от ИО некурящих здоровых лиц в обоих диапазонах спектра. Приведенные в доступной литературе данные [109] подтверждают, что профиль ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с БА отличается, как от курящих, так и некурящих здоровых лиц.

Нужно отметить, что значения ИО всех пациентов с ХОБЛ и всех пациентов с БА отличаются от значений ИО референтной группы в обоих диапазонах спектра, что продемонстрировано в таблицах 24 и 25

С целью оценки информативности метода выполнен ROC-анализ, данные которого представлены в таблице 26. Для расчетов использовались значения ИО в первом диапазоне. Курящие и некурящие пациенты с БА были объединены в одну группу.

Из таблицы 26 видно, что после составления референтной группы только из некурящих здоровых добровольцев разделение их и пациентов с ХОБЛ улучшилось до 89 % случаев. При включении в референтную группу здоровых, как курящих, так и некурящих лиц, разделение здоровых и пациентов с ХОБЛ при помощи анализа выдыхаемого воздуха возможно только в 70 % случаев. Разделение некурящих здоровых и пациентов с БА возможно в 94 % случаев,

тогда как при включении в референтную группу здоровых лиц как курящих, так и некурящих точность метода составляет 85 %.

Таблица 26

Пороговые значения ИО1 с указанием чувствительности, специфичности и точности

Сравниваемая пара	Пороговое значение ИО1	Диагноз	Чувствительность	Специфичность	Точность
Некурящие здоровые–ХОБЛ	>1,2	ХОБЛ	88 %	90 %	89 %
некурящие здоровые–бронхиальная астма	>1,36	БА	94 %	94 %	94 %

Таким образом, курение оказывает существенное влияние на состав выдыхаемого воздуха здоровых лиц. Этот факт необходимо учитывать при составлении референтной группы с целью выявления ХОБЛ. Нужно отметить, что статус курения пациентов с БА не влияет на дифференциацию от здоровых лиц.

### Выводы и результаты

1. Сравнение ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями и здоровых лиц с помощью точечных диаграмм и статистического анализа показало, что ИО данных групп различаются.
2. Найденные пороговые значения ИО1, рассчитанные относительно референтной группы здоровых, позволяют выявлять потенциальных пациентов с патологией легких среди обследуемых.
3. На основании статистического анализа предложен алгоритм, который дает возможность проводить первичный скрининг с целью выявления ХОБЛ и других бронхолегочных заболеваний у обследуемых лиц.
4. Сравнение ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и другими бронхолегочными заболеваниями с помощью точечных диаграмм и статистического анализа показало, что ИО данных групп различаются.

5. Отсутствие достоверных различий между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ, позволяет говорить о сходстве по составу выдыхаемого воздуха данных групп пациентов.

6. Найденные пороговые значения ИО<sub>1</sub>, рассчитанное относительно референтной группы ХОБЛ, позволяет выявлять потенциальных пациентов с ХОБЛ среди обследуемых.

7. Отсутствуют статистически значимые корреляционные связи между значениями ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ, рассчитанных относительно референтной группы ХОБЛ, и такими клинико-функциональными показателями, как возраст, индекс курильщика, SpO<sub>2</sub>, ЧДД, ЧСС, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, значения САТ- и mMRS-тестов.

8. Не получено статистически значимых различий между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с разными стадиями ХОБЛ.

9. Курение оказывает существенное влияние на состав выдыхаемого воздуха здоровых лиц, но не влияет на дифференциацию пациентов с БА от здоровых добровольцев.

## Глава 4. Применение анализа выдыхаемого воздуха в лечебной практике

Болезни легких, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, являются основными причинами смертности населения планеты. Количество людей, страдающих заболеваниями бронхолегочной системы, постоянно растет. В 2012 году в мире от ХОБЛ умерло более 3 миллионов человек, что составляет более 6 % всех смертей в этот год [69]. По прогнозам специалистов ВОЗ к 2030 году ХОБЛ выйдет на третье место среди причин смерти в мире.

Большинство методов диагностики ХОБЛ и других бронхолегочных заболеваний являются инвазивными или требуют дополнительной подготовки, которую не всегда могут выполнить пациенты с дыхательной недостаточностью.

Предлагаемый в данной работе метод диагностики, основанный на анализе выдыхаемого воздуха, является неинвазивным, достаточно простым и быстрым, не требует дополнительной подготовки пациента.

Представленные в главе 3 результаты исследований позволили создать два диагностических алгоритма: для скрининговой диагностики патологии легких (в частности ХОБЛ, бронхиальной астмы, пневмонии, туберкулеза) и для диагностики ХОБЛ.

### 4.1 Алгоритм скрининга бронхолегочных заболеваний на основе анализа выдыхаемого воздуха

Известно, что болезнь легче предупредить, чем лечить, поэтому скрининговые исследования для выявления заболеваний на ранних этапах являются очень актуальными и должны проводиться своевременно. Проведенные в третьей главе исследования позволили построить следующий алгоритм для диагностики ХОБЛ и других бронхолегочных заболеваний (рисунок 16).



Рисунок 16. Алгоритм 1 для скрининговой диагностики бронхолегочных заболеваний

Обследование пациента начинается с забора пробы воздуха, что является неинвазивной и легко выполняемой процедурой для пациентов любого возраста. С помощью лазерного газоанализатора ILPA-1 регистрируется скан спектра поглощения полученной пробы воздуха. С помощью пакета программ StatSys рассчитываются значения ИО в первом диапазоне. Следует подчеркнуть, что в качестве референтной группы используется группа здоровых лиц. Причины отказа от использования ИО<sub>2</sub> указаны в главе 3. Проведенный сравнительный анализ ИО здоровых лиц и пациентов с бронхолегочными заболеваниями, изложенный в параграфе 3.1., позволил определить пороговые значения ИО<sub>1</sub>, которые дают возможность дифференцировать здоровых людей и пациентов с патологией легких, и выявлять пациентов с ХОБЛ среди обследуемых лиц (рисунок 16).

Согласно представленному алгоритму, если значение полученной ИО<sub>1</sub> менее 1,31 обследуемого следует считать здоровым. Если у обследуемого значение ИО<sub>1</sub> находится в пределах от 1,31 до 2,37, то у него предполагается ХОБЛ. При значении ИО<sub>1</sub> более 2,37 следует говорить о наличии другого бронхолегочного заболевания, в частности пневмонии, БА или туберкулеза легких. В таком случае сканы спектра поглощения выдыхаемого воздуха обследуемого пациента необходимо сравнивать с референтными группами, образованными пациентами с другими бронхолегочными заболеваниями, например с БА, пневмонией.

С целью проверки метода были выбраны десять обследуемых лиц, которые не вошли ни в одну из ранее исследованных групп. В результате проведения обследуемым лицам анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха были получены данные, представленные в таблице 27. В семи случаях из десяти диагноз был подтвержден клинически, в трех – не подтвержден. Для поиска причин неточной работы метода некоторые обследуемые были рассмотрены более подробно.

Обследуемый № 1 поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на приступообразный кашель с небольшим количеством мокроты преимущественно по утрам, одышку при нагрузке экспираторного характера. Из анамнеза известно, что курил в течение 20 лет (ИК = 20), в течение 3х лет не курит, работал каменщиком в течение 30 лет. В течение 4 лет беспокоят указанные жалобы, обращался к пульмонологу, поставлен диагноз – бронхиальная астма. Получал симбикорт 160/4,5 мкг 2дозы 2р/д. Направлен на обследование. При сравнении сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха данного пациента со сканами референтной группы, представленной здоровыми лицами, получена ИО<sub>1</sub> 4,99, что предполагает наличие у пациента другого бронхолегочного заболевания, например бронхиальной астмы. Но учитывая жалобы, анамнез и показатели функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,59 при ОФВ<sub>1</sub> более 80 %), клинически поставлен диагноз ХОБЛ I стадии. Вероятно у этого пациента такой фенотип

ХОБЛ, когда даже при наличии длительного стажа курения не развилась выраженная бронхообструкция [61].

Таблица 27

Пример использования диагностического алгоритма 1

<b>№ обследуемого</b>	<b>ИО1 обследуемого</b>	<b>Результат предложенного метода</b>	<b>Клинически подтвержденный диагноз</b>
<b>Обследуемый № 1</b>	4,99	Другое бронхолегочное заболевание	ХОБЛ
<b>Обследуемый № 2</b>	7,29	Другое бронхолегочное заболевание	пневмония
<b>Обследуемый № 3</b>	0,79	Здоров	Здоров
<b>Обследуемый № 4</b>	4,32	Другое бронхолегочное заболевание	Бронхиальная астма
<b>Обследуемый № 5</b>	1,26	Здоров	ХОБЛ
<b>Обследуемый № 6</b>	2,07	ХОБЛ	ХОБЛ
<b>Обследуемый № 7</b>	2,01	ХОБЛ	ХОБЛ
<b>Обследуемый № 8</b>	1,15	Здоров	Здоров
<b>Обследуемый № 9</b>	2,81	Другое бронхолегочное заболевание	Бронхиальная астма
<b>Обследуемый № 10</b>	1,75	ХОБЛ	Хронический бронхит

У обследуемого № 5 имеются симптомы ХОБЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 0,68 , но при этом остальные спирометрические параметры в пределах нормы. Возможно, данная методика не распознала начальные проявления ХОБЛ.

Обследуемый № 10 предъявлял жалобы на одышку при ходьбе, кашель с плохо отделяемой мокротой. Курит в течение 30 лет (ИК=30). Одышка беспокоит в течение 10 лет, пользуется беродуалом по потребности. Как правило, одышка усиливается при наступлении

холодного времени года. При сравнении сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха данного пациента со сканами референтной группы, представленной здоровыми лицами, получена ИО1 1,75, что предполагает наличие у пациента ХОБЛ. Но спирография не выявила признаков снижения функции легких (ОФВ<sub>1</sub> 89,5%, ΔОФВ<sub>1</sub> -2,1%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,73). Данный пациент, учитывая жалобы и стаж курения, находится в группе риска по ХОБЛ, нуждается в наблюдении. Возможно, данная методика может определять ХОБЛ раньше, чем возникнут изменения на спирограмме.

Таким образом, предложенный алгоритм позволяет проводить скрининговые исследования с целью выявления больных ХОБЛ и другими бронхолегочными заболеваниями среди обследуемых лиц. Однако для окончательного подтверждения диагноза ХОБЛ, учитывая альтернативный характер метода, предложен еще один алгоритм.

#### 4.2 Алгоритм диагностики ХОБЛ на основе анализа выдыхаемого воздуха

Для получения ответа на вопрос «болен человек ХОБЛ или нет?» в качестве референтной группы были выбраны пациенты с ХОБЛ. Проведенные в третьей главе исследования, касающиеся референтной группы, представленной пациентами с ХОБЛ, позволили построить алгоритм 2 для диагностики ХОБЛ, используя пороговое значения ИО1, равное 2,27 (рисунок 17).



Рисунок 17. Алгоритм 2 для выявления ХОБЛ

При значениях  $ИО_1 \leq 2,27$  у обследуемого человека предполагается диагноз ХОБЛ. При значениях  $ИО_1$  более 2,27 обследуемый вероятно имеет или другое бронхолегочное заболевание, для диагностики которого сканы спектра поглощения выдыхаемого воздуха обследуемого лица необходимо сравнить с референтными группами, образованными пациентами с другими болезнями легких, или, возможно, он здоров. В последнем случае необходимо применить алгоритм 1. Сравнение с другими референтными группами не являлось целью данной работы.

Алгоритм 2 опробован на десяти пациентах с различными заболеваниями легких. В таблице 28 представлены результаты применения данного алгоритма.

Таблица 28

## Пример использования алгоритма для выявления ХОБЛ

№ пациента	Клинический предварительный диагноз	Результат анализа выдыхаемого воздуха		Окончательный диагноз
		ИО1	диагноз	
Пациент № 1	ХОБЛ II стадии, эндогенная бронхиальная астма	0,98	ХОБЛ	ХОБЛ I стадии
Пациент № 2	Эндогенная бронхиальная астма	2,01	ХОБЛ	ХОБЛ I стадии.
Пациент № 3	ХОБЛ? бронхиальная астма?	1,22	ХОБЛ	Хронический катарально- атрофический бронхит
Пациент № 4	Пневмония? ХОБЛ?	5,96	неХОБЛ	Внебольничная пневмония
Пациент № 5	ХОБЛ III? бронхиальная астма?	2,39	неХОБЛ	ХОБЛ III стадии
Пациент № 6	Бронхиальная астма	3,34	неХОБЛ	Бронхиальная астма
Пациент № 7	ХОБЛ II? бронхиальная астма?	1,57	ХОБЛ	ХОБЛ
Пациент № 8	ХОБЛ	1,24	ХОБЛ	ХОБЛ
Пациент № 9	ХОБЛ	1,64	ХОБЛ	ХОБЛ
Пациент № 10	ХОБЛ? бронхиальная астма	1,76	ХОБЛ	Бронхиальная астма

Ниже представлено более подробное описание некоторых наиболее интересных пациентов.

Пациент № 1 при поступлении предъявлял жалобы на кашель с небольшим количеством мокроты преимущественно в утренние часы, одышку смешанного характера при небольшой физической нагрузке. Из анамнеза известно, что длительное время страдает хроническим бронхитом. В последние 6 месяцев перед госпитализацией одышка резко усилилась. Был осмотрен пульмонологом, диагноз – ХОБЛ III стадии. Назначен беклазон ЭКО, который пациент использовал редко, направлен в отделение пульмонологии ОГАУЗ ГКБ № 3 для обследования и лечения. Семейный анамнез не отягощен. Стаж курения более 50 лет (ИК=50), длительное время работал на литейном заводе. При сравнении сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха данного пациента со сканами референтной группы, представленной пациентами с ХОБЛ, получена ИО1 0,98, что позволяет предположить у него ХОБЛ. Проведенные стандартные обследования, включающие в себя рентгенографию легких (диффузно-умеренный пневмофиброз), спирографию с бронходилатационным тестом (ОФВ<sub>1</sub> > 80 %, ΔОФВ<sub>1</sub> 12,9%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,67), бронхофиброскопию (катарально-атрофический эндобронхит) подтверждают диагноз ХОБЛ.

Пациент № 2 поступил в отделение пульмонологии с жалобами на приступообразный кашель в утренние часы с отделением небольшого количества мокроты, одышку экспираторного характера при нагрузке. Из анамнеза известно, что курил в течение 20 лет (ИК=20), работал каменщиком. Одышку отмечает в течение 4х лет, был обследован в поликлинике, поставлен диагноз – бронхиальная астма. Направлен на обследование и верификацию диагноза. При сравнении сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха данного пациента со сканами референтной группы, представленной пациентами с ХОБЛ, получена ИО1 2,01, что позволяет предположить ХОБЛ. Жалобы, анамнез и снижение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ до 0,60, при ОФВ<sub>1</sub> > 80 % позволяют поставить диагноз ХОБЛ I стадии. Возможно, данный пациент обладает повышенной устойчивостью к воздействию табачного дыма и других раздражителей, чем объясняется отсутствие значительных изменений на спирограмме.

Пациент № 4 поступил с жалобами на сухой кашель, повышение температуры тела до 38,9<sup>0</sup> С, боль в грудной клетке справа при вдохе. Данные жалобы беспокоят в течение недели, самостоятельно принимал жаропонижающие препараты, но так как улучшения не отметил, вызывал бригаду скорой медицинской помощи, доставлен в приемное отделение. При проведении рентгенографии легких выявлена массивная инфильтрация в S4-5 справа. Госпитализирован. Учитывая длительный стаж курения (ИК=70), у пациента исключали

обострение ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ был отвергнут, учитывая данные спирографии ( $ОФВ_1 > 80$  %,  $\Delta ОФВ_1$  15,3 %,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 0,70$ ). Основной диагноз – пневмония. При сравнении сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха данного пациента со сканами референтной группы, представленной пациентами с ХОБЛ, получена ИО1 5,96, что также подтверждает отсутствие ХОБЛ.

Таким образом, предложенный алгоритм позволяет выявлять ХОБЛ среди других бронхолегочных заболеваний.

## **Выводы и результаты**

1. Предложенный алгоритм 1 на основе анализа выдыхаемого воздуха, дает возможность проводить первичный скрининг пациентов с бронхолегочными заболеваниями, и первичное выявление ХОБЛ среди пациентов с патологией легких (рисунок 16).

2. Предложен алгоритм 2 для прицельного выявления ХОБЛ среди пациентов с симптомосходной патологией, входящих в группу риска по ХОБЛ (рисунок 17).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ выдыхаемого воздуха открывает новые перспективы для скрининга бронхолегочных заболеваний. Проведенное исследование еще раз подчеркивает необходимость дальнейшей разработки данного метода исследования. Полученные результаты позволят оптимизировать подходы к диагностике болезней легких.

## КОНЦЕПЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализируя данные, касающиеся диагностических методов исследования, используемых при заболеваниях легких, можно говорить о том, что большинство из них достаточно трудоемкие и не могут быть применены для скрининговой диагностики патологии легких. Вследствие этого, большое внимание сегодня уделяется изучению анализа выдыхаемого воздуха.

Анализ выдыхаемого человеком воздуха используется в медицине достаточно давно, но конкретно для диагностики болезней стал применяться сравнительно недавно. Большинство зарубежных и российских научных групп используют для анализа определение конкретных составляющих выдыхаемого воздуха. Достаточно большая часть соединений, присутствующих в выдыхаемом воздухе, остается не идентифицированной.

Результаты данного исследования позволяют использовать более универсальный подход к диагностике заболеваний легких с применением анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха.

Анализ выдыхаемого воздуха с помощью оптико-акустического газоанализатора дает возможность однократно произвести забор выдыхаемого воздуха у обследуемого лица и путем расчета интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха сделать предположения о наличии того или иного заболевания (рисунок 18).

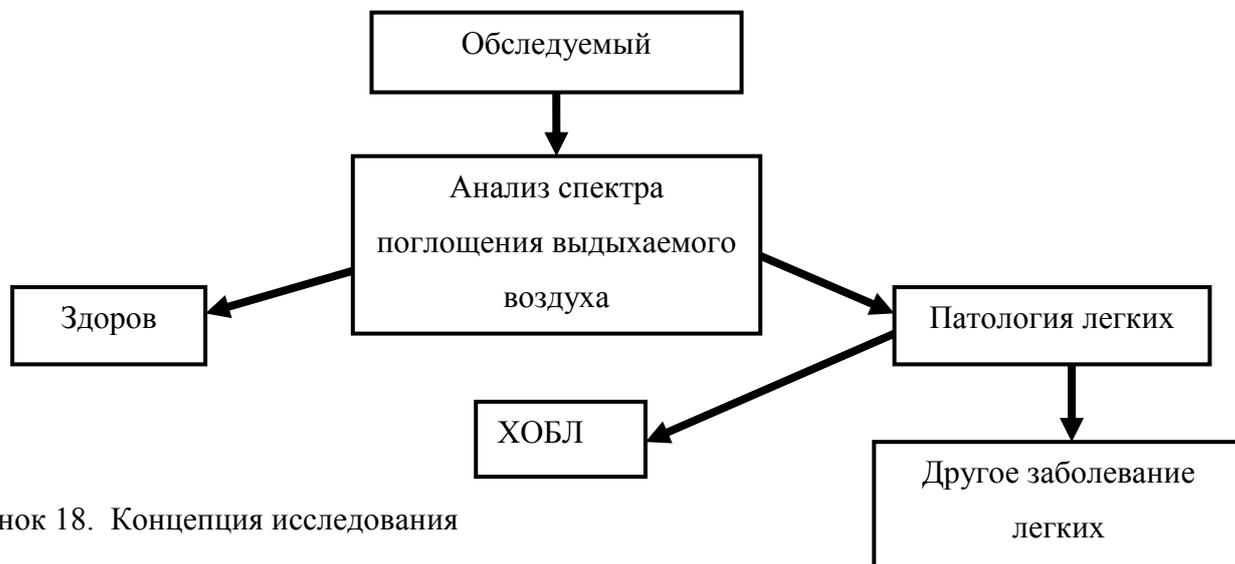


Рисунок 18. Концепция исследования

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с бронхолегочными заболеваниями имеют интегральные оценки спектров поглощения выдыхаемого воздуха, достоверно отличающиеся от таковых у здоровых лиц.

2. Туберкулез легких выявляется в 100 % случаев, хроническая обструктивная болезнь легких в 70 % случаев, бронхиальная астма в 85 % случаев, внебольничная пневмония в 88 % случаев при использовании анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха методом расчета интегральных оценок в диапазоне 931-953 см<sup>-1</sup>.

3. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких имеют интегральные оценки спектров поглощения выдыхаемого воздуха, отличные от таковых у пациентов с другими бронхолегочными заболеваниями (бронхиальная астма, внебольничная пневмония). Вместе с тем отсутствуют различия между интегральными оценками спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и группой больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне приема наркотических веществ.

4. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких не установлена взаимосвязь между клинико-функциональными показателями и значениями интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха.

5. У пациентов пульмонологического профиля установлены пороговые значения интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха, которые позволяют проводить скрининговые обследования для выявления бронхолегочных заболеваний.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Алгоритмы скрининга бронхолегочных заболеваний, разработанные на основе значений интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха в диапазоне 931-953 см<sup>-1</sup>, рекомендуется использовать для выявления туберкулеза легких, внебольничной пневмонии, бронхиальной астмы и ХОБЛ, а также для дифференциальной диагностики ХОБЛ в группе симптомосходных болезней.

Анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха является неинвазивным, простым и достаточно точным методом, что позволяет использовать его для скрининга бронхолегочных заболеваний в центрах здоровья, а также в передвижных «Мобильных центрах здоровья».

## Благодарности

В заключении я выражаю особую благодарность моему научному руководителю профессору, д-ру мед. наук Букреевой Екатерине Борисовне за поставленную задачу, постоянный интерес к работе и обсуждение полученных результатов.

Я искренне признательна моему научному консультанту по вопросам применения физических методов исследования состава выдыхаемого воздуха и, в частности, метода оптико-акустической спектроскопии заведующему кафедрой физики с курсом математики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России профессору, д.ф.-м.н Кистеневу Юрию Владимировичу за предоставленную возможность проводить исследования на оптико-акустическом газоанализаторе ILPA-1, за финансовую поддержку проведенного исследования в рамках грантов, а также за постоянный интерес и помощь в работе.

Я выражаю благодарность заведующей кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России Волковой Людмиле Ивановне и сотрудникам кафедры за плодотворное сотрудничество, неоценимую помощь в работе и ту научную школу, которая была мне предоставлена при общении с ними.

Я очень признательна заведующей пульмонологическим отделением ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3» Березко Ирине Владимировне и всем врачам отделения за возможность проведения клинической части исследования в рамках отделения и постоянный интерес к моей работе.

Я благодарю за тесное и плодотворное сотрудничество аспирантов ИОА СО РАН Кузьмина Д.А. и Никотину Г.С.

Я искренне признательна сотрудникам Института оптики атмосферы СО РАН к.ф.-м.н. Никифоровой Ольге Юрьевне за плодотворную совместную работу в таких разных научных областях как физика и медицина, за постоянное обсуждение результатов и направлений исследования, а также д.ф.-м.н. Сулакшиной Ольге Николаевне за постоянный интерес к моей работе, поддержку и помощь.

**Список сокращений и условных обозначений**

А.е.м.	Атомная единица массы
БА	Бронхиальная астма
БФС	Бронхофиброскопия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГХ	Газовая хроматография
ДПК	Двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИГКС	Ингаляционные кортикостероиды
ИК	Индекс курильщика
ИКС	Инфракрасная спектроскопия
ИО	Интегральная оценка
ИФА	Идиопатический фиброзирующий альвеолит
КВВ	Конденсат выдыхаемого воздуха
МАКМАХ	Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
МБТ	Микобактерии туберкулеза
МС-ГХ	Масс-спектрометрия, совмещенная с газохроматографическим разделением
ЛОС	Летучие органические соединения
ОАС	Оптико-акустическая спектроскопия
ОФВ <sub>1</sub> -	Объем форсированного выдоха за 1 минуту
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
РФ	Российская Федерация
УФХЛ	Ультрафиолетовая хемолюминесценция
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь
ЧДД -	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХ -	Электрохимические сенсоры
ЭхоКГ	Эхокардиография
АСТ-тест	Asthma Control Test – тест по контролю над астмой

BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease- Бремя обструктивных заболеваний органов дыхания
CAT	COPD Assessment Test – тест оценки ХОБЛ
CRDS	Спектроскопия внутривибраторного затухания
DALY	Disability Adjusted Life Year - год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью
ERS	European Respiratory Society – Европейское респираторное общество
GARD	Global alliance against chronic respiratory diseases
GOLD -	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
INF-γ	Интерферон-γ
IL	Интерлейкин
mMRC	Modified British Medical Research Council questionnaire - модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета
PLATINO	The Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar – латиноамериканский проект исследования обструкции легких
ROC-анализ	Receiver Operating Characteristic analysis
SpO <sub>2</sub> -	Сатурация кислорода

## Список литературы

1. Айсанов З.Р. Спирометрия в диагностике легочных заболеваний / З.Р. Айсанов, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 101–110.
2. Алякринская, М.Д. Клиническое значение определения продуктов свободнорадикального окисления в конденсате выдыхаемого воздуха у больных внегоспитальной пневмонией / М.Д. Алякринская, С.И. Комар // Известия Челябинского научного центра. – 2007. – Т. 35, № 1. – С. 179–182.
3. Анаев, Э.Х. Биомаркеры конденсата выдыхаемого воздуха при ХОБЛ / Э.Х. Анаев, Т.Н. Анохина, М.Э. Гаджиева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 4. – С. 13–18.
4. Анаев, Э.Х. Исследование рН конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях легких / Э.Х. Анаев, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2005. – № 5. – С. 75–79.
5. Анаев, Э.Х. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха / Э.Х. Анаев // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – 2002. – № 2. – С. 9–11.
6. Анализ спектров поглощения проб воздуха больных пневмонией и раком легкого / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев и др. // Актуальные вопросы бактериологии : материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Томск, 2011. – С. 19–21.
7. Анохина, Т.Н. Новые биомаркеры – среднелетучие метаболиты в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Н. Анохина. – Москва, 2012. – 26 с.
8. Букреева, Е.Б. Возможности применения газоанализа выдыхаемого воздуха при бронхолегочных заболеваниях / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 122–127.
9. Буланова, А.А. Анализ выдыхаемого воздуха как способ диагностики и мониторинга хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / А.А. Буланова, Е.Б. Букреева, Ю.В. Кистенев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/118-14408>.
10. Буланова, А.А. Диагностика хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы с применением оптико-акустической спектроскопии / А.А. Буланова // Актуальные вопросы биомедицинской инженерии : сборник материалов. – Саратов, 2014. – С. 237–239.

11. Буланова, А.А. Лазерный оптико-акустический газоанализ выдыхаемого воздуха при хронической обструктивной болезни и раке легкого / А.А. Буланова, Д.А. Кузьмин, Е.Л. Юмов // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 1, прил. – С. 29–30.
12. Буланова, А.А. Применение оптико-акустического газоанализатора для диагностики хронической обструктивной болезни легких / А.А. Буланова // Актуальные проблемы разработки и применения новых материалов и технологий : сборник материалов. – Саратов, 2013. – С. 596–602.
13. Буланова, А.А. Применение сравнительного анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха методом лазерной спектроскопии для диагностики заболеваний бронхолегочной системы / А.А. Буланова // Лазерная физика, наноструктуры, квантовая микроскопия : материалы международной молодежной конференции. – Томск, 2012. – С. 47–51.
14. Влияние пола и возраста пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями на значения интегральной оценки состояния объекта / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, О.Ю. Никифорова, Г.С. Никитина // Физика окружающей среды : материалы Всероссийской конференции. – Томск, 2011. – С. 254–257.
15. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике : пособие для врачей / под ред. А.Г. Чучалина. – Смоленск : МАКМАХ, 2010. – 79 с.
16. Внутррезонаторный лазерный оптико-акустический сенсор ПРА-1. Паспорт. Техническое описание : руководство по эксплуатации. – Новосибирск, 2005. – 25 с.
17. Волков, И.К. Хроническая обструктивная болезнь легких – взгляд педиатра [Электронный ресурс] / И.К. Волков // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2011/08/15435266>.
18. Высокочувствительный анализ NO, NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub> в выдыхаемом воздухе с помощью перестраиваемых диодных лазеров [Электронный ресурс] / В.Н. Бинги, Е.В. Степанов, А.Г. Чучалин и др. // Труды института общей физики им. А.М. Прохорова. – 2005. – Т. 61. – Режим доступа: [http://www.gpi.ru/trudiof/Vol\\_61.php](http://www.gpi.ru/trudiof/Vol_61.php).
19. Гиперреактивность бронхов у курящих людей и ее коррекция с помощью Форадилы во время отказа от курения / А.Г. Чучалин, Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова, С.А. Андреева // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 49–55.
20. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – Москва : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.

21. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2006 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – Москва : Российское респираторное общество, 2007. – 80 с.
22. Гомбоева, С.С. Исследование газовыделений у больных с острыми вирусными гепатитами методом оптико-акустической спектроскопии : дис. ... канд. мед. наук / С.С. Гомбоева. – Томск, 2012. – 120 с.
23. Губкина, М.Ф. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания у детей и подростков без обнаружения микобактерий при выявлении заболевания : дис. ... д-ра мед. наук / М.Ф. Губкина. – Москва, 2004. – 194 с.
24. Диагностика хронической обструктивной болезни легких с помощью оптико-акустического газоанализа / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова // Пульмонология. – 2015. – № 1. – С. 45–49.
25. Динамика газовыделений больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне базисной противовоспалительной терапии / Л.А. Краснобаева, П.А. Селиванова, Е.А. Старовойтова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 6. – С. 55–61.
26. Еременко, Л.Н. Метод определения количественного состава сложных газовых смесей лазерным оптико-акустическим анализатором : дис. ... канд. тех. наук / Л.Н. Еременко. – Москва, 2010. – 142 с.
27. Зыков, К.А. Новая классификация хронической обструктивной болезни легких: новые возможности или новые проблемы? / К.А. Зыков, Е.И. Соколов // Consilium Medicum. – 2013. – № 5. – С. 42–47.
28. Использование оптико-акустического лазерного газоанализатора при диагностике хронической обструктивной болезни легких / А.А. Буланова, Е.Б. Букреева, Ю.В. Кистенев и др. // Методы компьютерной диагностики в биологии медицине – 2013 : материалы ежегодной Всероссийской научной школы-семинара / под ред. Д.А. Усанова. – Саратов, 2013. – С. 196–199.
29. Использование метода лазерной спектроскопии в оценке эффективности терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / Л.А. Краснобаева, П.А. Селиванова, Е.А. Старовойтова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 4. – С. 15–21.
30. Киселев, В.И. Состояние минерального обмена в легких при пневмонии по данным исследования конденсата выдыхаемого воздуха / В.И. Киселев, М.Ю. Хасина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 19–21.

31. Клименко, В.А. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме / В.А. Клименко, Д.Н. Криворотько // *Здоровье ребенка*. – 2011. – Т. 28, № 1. – С. 138–143.
32. Колосов, В.П. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких / В.П. Колосов, А.Ю. Трофимова, С.В. Нарышкина. – Благовещенск, 2011. – 132 с.
33. Конов, В.И. Фундаментальные достижения оптики и лазерной физики для медицины / В.И. Конов, В.В. Осико, И.А. Щербаков // *Вестник российской академии наук*. – 2004. – Т. 74, № 2. – С. 99–124.
34. Лазерный анализ эндогенного СО в выдыхаемом воздухе [Электронный ресурс] / Ю.А. Шулагин, Е.В. Степанов, А.Г. Чучалин и др. // *Труды института общей физики им. А.М. Прохорова*. – 2005. – Т. 61. – Режим доступа: [http://www.gpi.ru/trudiof/Vol\\_61.php](http://www.gpi.ru/trudiof/Vol_61.php).
35. Левицкий, М.М. О многом может выдох рассказать [Электронный ресурс] / М.М. Левицкий // *Химия*. Первое сентября. – 2002. – № 3. – Режим доступа: <http://him.1september.ru/article.php?ID=200202301>.
36. Лукаш, С.И. Проблемы диагностики некоторых заболеваний по выдыхаемому воздуху / С.И. Лукаш // *Комп'ютерні засоби, мережі та системи*. – 2010. – № 9. – С. 62–71.
37. Мишин, В.Ю. Выявление и диагностика туберкулеза легких в учреждениях первичной медико–санитарной помощи / В.Ю. Мишин // *Российский медицинский журнал: болезни дыхательных путей*. – 2013. – № 7. – С. 373.
38. Мишин, В.Ю. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии / В.Ю. Мишин, О.Н. Дейкина, Н.В. Назарова // *Consilium Medicum*. – 2004. – № 4. – С. 232–238.
39. Неинвазивные биомаркеры хронической обструктивной болезни легких / Э.Х. Анаев, Т.Н. Анохина, М.Э. Кушаева, А.Г. Чучалин // *Пульмонология*. – 2013. – № 3. – С. 97–104.
40. Низовцева, О.А. Проблемы в лечении ХОБЛ и возможности их устранения / О.А. Низовцева // *Трудный пациент*. – 2014. – № 4. – С. 39–42.
41. Овчаренко, С.И. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин / С.И. Овчаренко, В.А. Капустина // *Consilium Medicum*. – 2009. – № 6. – С. 5–12.
42. Особенности спектров поглощения выдыхаемого воздуха при хронических неинфекционных заболеваниях легких: хроническая обструктивная болезнь легких и рак легких / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев и др. // *Биотехносфера*. – 2012. – № 3/4. – С. 39–46.

43. Оценка легких углеводов в выдыхаемом воздухе у студентов университета как предиктора метаболических нарушений [Электронный ресурс] / В.Ю. Куликов, Л.А. Руюткина, М.Ю. Сорокин и др. // Медицина и образование в Сибири. – 2010. – № 3. – Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=429>.
44. Оценка проб выдыхаемого воздуха методом лазерной оптико-акустической спектроскопии у больных туберкулезом легких / Б.Г. Агеев, Ю.В. Кистенёв, Е.В. Некрасов и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 4. – С. 116–120.
45. Оценка состояния микрофлоры полости рта методом лазерной оптико-акустической спектроскопии / О.П. Бочкарёва, Ю.В. Кистенёв, Е.П. Красножёнов и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С. 26–30.
46. Пат. 2433400 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ экспресс-диагностики дисбактериоза полости рта (RU 2433400) / Ю.В. Кистенев, Е.П. Красножонов, Е.С. Никотин, В.А. Фокин. – № 2009130925/15 ; заявл. 13.08.2009 ; опубл. 10.11.2011, Бюл. № 31. – 12 с.
47. Пат. 2486522 Российская Федерация. Способ экспресс-диагностики бронхолегочных заболеваний [Электронный ресурс] / Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова, В.А. Фокин. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/248/2486522.html>.
48. Подвальный, С.Л. Методы многомерной классификации в задачах медицинской диагностики / С.Л. Подвальный, А.С. Матасов, И.А. Бырко // Машиностроитель. – 2002. – № 8. – С. 59–61.
49. Похазникова, М.А. Роль врачей первичного звена здравоохранения в раннем выявлении больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Похазникова, О.Ю. Кузнецова, Е.А. Андреева // Российский семейный врач. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 4–9.
50. Применение интегральной оценки состояния объекта для анализа выдыхаемого воздуха и диагностики заболеваний человека / Б.Г. Агеев, Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова и др. // Оптика атмосферы и океана. – 2010. – Т. 23, № 7. – С. 570–579.
51. Пульмонология : национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.
52. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIC / О.Ю. Реброва. – Москва : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
53. Свид. 2006614010 Российская Федерация. Программа для ЭВМ «StatSys» / В.А. Фокин, И.С. Хакимов, О.Ю. Никифорова. – № 2006613281 ; заявл. 29.09.2006 ; опубл. 22.11.2006.

54. Синопальников, А.И. Современный взгляд на фармакотерпию обострений хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / А.И. Синопальников, А.А. Зайцев // Лечащий врач. – 2009. – № 10/09. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2009/10/10866825>.
55. Синопальников, А.И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 78–86.
56. Соодаева, С.К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта / С.К. Соодаева, И.А. Климанов // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 113–119.
57. Степанов, Е.В. Лазерный анализ изотопического отношения углерода  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$   $\text{CO}_2$  выдыхаемого воздуха / Е.В. Степанов // Квантовая электроника. – 2002. – Т. 32, № 11. – С. 981–986.
58. Степанов, Е.В. Лазерная спектроскопия и анализ микрокомпонентов выдыхаемого воздуха : дис. ... д-ра физ.-мат. наук / Е.В. Степанов. – Москва, 2003. – 293 с.
59. Степанов, Е.В. Методы высокочувствительного газового анализа молекулярных биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха [Электронный ресурс] / Е.В. Степанов // Труды института общей физики им. А.М. Прохорова. – 2005. – Т. 61. – Режим доступа: [http://www.gpi.ru/trudof/Vol\\_61.php](http://www.gpi.ru/trudof/Vol_61.php).
60. Стикс, Г. Выдохните! : разработан метод диагностики заболеваний, основанный на анализе выдыхаемого воздуха / Г. Стикс // В мире науки. – 2004. – № 3. – С. 22–24.
61. Факторы устойчивости части «злостных» курильщиков к развитию хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / Г.Э. Черногорюк, А.А. Михайлова, М.С. Санжаровская и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – Режим доступа: [www.science-education.ru/107-8536](http://www.science-education.ru/107-8536).
62. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев и др. – 2014. – Режим доступа: <http://pulmonology.ru/publications/guide.php>.
63. Фокин, А.В. Модель согласования биомедицинских данных и комплекс программ для интегральной оценки состояния биосистем : автореф. дис. ... д-ра техн. наук / А.В. Фокин. – Томск, 2009. – 285 с.
64. Фокин, В.А. Интегральная оценка состояния сложных биомедицинских систем / В.А. Фокин // Вестник науки Сибири. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 656–667.
65. Фокин, В.А. Критерий оценки состояния сложных биосистем / В.А. Фокин // Известия ТПУ. – 2004. – Т. 307, № 5. – С. 136–138.

66. ХОБЛ: фармакоэкономические проблемы [Электронный ресурс] // Участковый терапевт. – 2014. – № 6. Режим доступа: [http://con-med.ru/magazines/therapist/therapist-06-2014/khobl\\_farmakoekonomicheskie\\_problemy/](http://con-med.ru/magazines/therapist/therapist-06-2014/khobl_farmakoekonomicheskie_problemy/)
67. Храмов, Ю. А. Лавуазье Антуан Лоран (Lavoisier Antoine Laurent) // Физики: Биографический справочник / Под ред. А. И. Ахиезера. — Изд. 2-е, испр. и дополн. — М.: Наука, 1983. — С. 150. — 400 с. — 200 000 экз. (в пер.)
68. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд. – Москва : Атмосфера, 2011. – 568 с.
69. Хроническая обструктивная болезнь легких [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень. – 2015. – № 315. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru>.
70. Цветкова, О.А. Современные подходы к лечению внебольничных пневмоний / О.А. Цветкова // Российский медицинский журнал: болезни дыхательных путей. – 2014. – № 5. – С. 379.
71. Шмелев, Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / Е.И. Шмелев // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 9. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/12282>.
72. Шулагин, Ю.А. Мониторинг эндогенной монооксида углерода в выдыхаемом воздухе человека и животных методами лазерного спектрального анализа : дис. ... канд. биол. наук / Ю.А. Шулагин. – Москва, 2005. – 194 с.
73. Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и ее взаимосвязь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин, Э.Х. Анаев, Т.П. Оспельникова, Д. Дугарова // Пульмонология. – 2010. – N 3. – С. 57–61.
74. Электронный учебник по статистике StatSoft [Электронный ресурс]. – Москва, 2012. – Режим доступа: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>.
75. A profile of volatile organic compounds in breath discriminates COPD patients from controls / J.J. Van Berkel, J.W. Dallinga, G.M. Möller et al. // Respir. Med. – 2010. – Vol. 104, N 4. – P. 557–563.
76. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide / S.A. Kharitonov, R.A. Robbins, D. Yates et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152, N 2. – P. 609–612.
77. Airflow obstruction in never smokers in five Latin American cities: the PLATINO study / R. Perez-Padilla, R. Fernandez, M.V. Lopez Varela et al. // Arch. Med. Res. – 2012. – Vol. 43, N 2. – P. 159–165.

78. Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation / M. Corradi, G. Folesani, R. Andreoli et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167, N 3. – P. 395–399.
79. Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Corradi, I. Rubinstein, R. Andreoli et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167, N 10. – P. 1380–1386.
80. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls / S. Dragonieri, R. Schot, B.J. Mertens et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120, N 4. – P. 856–862.
81. An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD / S. Dragonieri, J.T. Annema, R. Schot et al. // *Lung. Cancer.* – 2009. – Vol. 64, N 2. – P. 166–170.
82. Analysis of the absorption spectra of gas emission of patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease by laser optoacoustic spectroscopy / E.B. Bukreeva, A.A. Bulanova, Y.V. Kistenev et al. // *Proc. SPIE, Saratov Fall Meeting 2012: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XIV; and Laser Physics and Photonics XIV, 2013.* – Vol. 8699. – Abst. 86990K. <http://spie.org/Publications/Proceedings/Paper/10.1117/12.2016933>.
83. Analysis of volatile biomarkers within exhaled breath for the diagnosis of pneumonia / P. Boshier, V. Mistry, J. Cushnir et al. // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. A58–A59.
84. Antczak, A. Markers of pulmonary diseases in exhaled breath condensate / A. Antczak, P. Gorski // *Int. J. Occupat. Med. Environm. Health.* – 2002. – Vol. 15, N 4. – P. 317–323.
85. Bush, A. COPD: a pediatric disease / A. Bush // *COPD.* – 2008. – Vol. 5, N 1. – P. 53–67.
86. Cao, W. Breath analysis: potential for clinical diagnosis and exposure assessment / W. Cao, Y. Duan // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52, N 5. – P. 800–811.
87. Carpenter, C.T. Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS / C.T. Carpenter, P.V. Price, B.W. Christman // *Chest.* – 1999. – Vol. 114, N 6. – P. 1653–1659.
88. Carter, R. Differing effects of airway obstruction on physical work capacity and ventilation in men and women with COPD / R. Carter, B. Nicotra, Huber G. // *Chest.* – 1994. – Vol. 106, N 6. – P. 1730–1739.
89. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study / A.M. Menezes, R. Perez-Padilla, J.R. Jardim et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, N 9500. – P. 1875–1881.

90. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A.D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao et al. // *ERJ*. – 2006. – Vol. 27, N 2. – P. 397–412.
91. Chronic respiratory diseases [Electronic resource] // WHO. – 2011. – URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>.
92. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 963–974.
93. Cigarette smoking does not increase hydrogen peroxide levels in expired breath condensate of patients with stable COPD / D. Nowak, M. Kasielski, T. Pietras et al. // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* – 1998. – Vol. 53, N 3. – P. 268–273.
94. Clinical study of multiple breath biomarkers of asthma and COPD (NO, CO<sub>2</sub>, CO and N<sub>2</sub>O) by infrared laser spectroscopy [Electronic resource] / J.H. Shorter, D.D. Nelson, J.B. McManus et al. // *J. Breath. Res.* – 2011. – Vol. 5, N 3. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3169766>.
95. Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review [Electronic resource] / K.D. van de Kant, L.J. van der Sande, Q. Jöbsis et al. // *Respir. Res.* – 2012. – Vol. 13. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549749>.
96. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma / I. Horvath, L.E. Donnelly, A. Kiss et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 158, N 4. – P. 1042–1046.
97. Corradi, M. Exhaled Breath Analysis: from Occupational to Respiratory Medicine / M. Corradi, A. Mutti // *Acta Biomed.* – 2005. – Vol. 76, Suppl. 2. – P. 20–29.
98. Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants [Electronic resource] / W. Filipiak, V. Ruzsanyi, P. Mochalski et al. // *J. Breath Res.* – 2012. – Vol. 6. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3863686>.
99. Detection of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by ion mobility spectrometry / V. Bessa, K. Darwiche, H. Teschler et al. // *International Journal for Ion Mobility Spectrometry.* – 2011. – Vol. 14, N 1. – P. 7–13.
100. Diagnosis of lung cancer by the analysis of exhaled breath with a colorimetric sensor array / P.J. Mazzone, J. Hammel, R. Dweik et al. // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62, N 7. – P. 565–568.
101. Diagnosis of pneumonia with an electronic nose: correlation of vapor signature with chest computed tomography scan findings / N.G. Hockstein, E.R. Thaler, D. Torigian et al. // *Laryngoscope.* – 2004. – Vol. 114, N 10. – P. 1701–1705.

102. Diagnostic performance of an electronic nose, fractional exhaled nitric oxide, and lung function testing in asthma / P. Montuschi, M. Santonico, C. Mondino et al. // *Chest*. – 2010. – Vol. 137, N 4. – P. 790–796.
103. Diagnostics of bronchopulmonary diseases by Mahalanobis distance based absorption spectrum analysis of exhaled air / E.B. Bukreeva, A.A. Bulanova, Y.V. Kistenev, O.Y. Nikiforova // *Front. Optoelectron*. – 2015. – Vol. 8, N 2. – P. 183–186.
104. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology / J.F. Hunt, K. Fang, R. Malik et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2000. – Vol. 161, N 3, Pt. 1. – P. 694–699.
105. Endogenous nitric oxide in patients with stable COPD: correlates with severity of disease / E. Clini, L. Bianchi, M. Pagani, N. Ambrosino // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53. – P. 881–883.
106. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial / R. Siva, R.H. Green, C.E. Brightling et al. // *Eur. Res. J*. – 2007. – Vol. 29, N 5. – P. 906–913.
107. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers / P. Montuschi, J.V. Collins, G. Ciabattini et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2000. – Vol. 162, N 3. – P. 1175–1177.
108. Exhaled air molecular profiling in relation to inflammatory subtype and activity in COPD / N. Fens, S.B. De Nijs, S. Peters et al. // *Eur. Respir. J*. – 2011. – Vol. 38, N 6. – P. 1301–1309.
109. Exhaled Breath Profiling Enables Discrimination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma / N. Fens, A.H. Zwinderman, M.P. Van der Schee et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 180, N 11. – P. 1076–1082.
110. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease / P. Paredi, S.A. Kharitonov, D. Leak et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2000. – Vol. 162, N 2, Pt. 1. – P. 369–373.
111. Exhaled volatile organic compounds for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study [Electronic resource] / M. Basanta, B. Ibrahim, R. Dockry et al. // *Respir. Res*. – 2012. – Vol. 13. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514190>.
112. Exhaled breath analysis by electronic nose in airways disease. Established issues and key questions / N. Fens, M.P. Van der Schee, P. Brinkman, P.J. Sterk // *Clin. Exp. Allergy*. – 2013. – Vol. 43, N 7. – P. 705–715.
113. Fractionated exhaled breath condensate collection shows high hydrogen peroxide release in the airways / W. Möller, I. Heimbeck, N. Weber et al. // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv*. – 2010. – Vol. 23, N 3. – P. 129–135.

114. From the global strategy for asthma management and prevention, global initiative for asthma (GINA) 2015 [Electronic resource] / eds. J. FitzGerald, E. Bateman, L. Boulet et al. – 2015. – URL: <http://www.ginasthma.org/documents/4>.
115. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2015) [Electronic resource] / eds. M. Decramer, A. Agusti, J. Bourbeau et al. – 2015. – URL: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
116. Hanazawa, T. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma / T. Hanazawa, S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162, N 4, Pt. 1. – P. 1273–1276.
117. Hansel, T.T. New Drugs for Asthma, Allergy and COPD / T.T. Hansel, P.J. Barnes // *Prog. Respir. Res. Basel. Karger.* – 2001. – Vol. 31. – P. 44–47.
118. Hanson, C.W. Electronic nose prediction of a clinical pneumonia score: biosensors and microbes / C.W. Hanson, E.R. Thaler // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102, N 1. – P. 63–68.
119. Hauschild, A.C. Integrated statistical learning of metabolic ion mobility spectrometry profiles for pulmonary disease identification / A.C. Hauschild, J.I. Baumbach, J. Baumbach // *Genetics and Molecular Research.* – 2012. – Vol. 11, N 3. – P. 2733–2744.
120. Hendrick, D.J. Smoking, cadmium, and emphysema / D.J. Hendrick // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 184–185.
121. Horvath, J.H. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions / J.H. Horvath, P.J. Barnes // *European Respiratory Journal.* – 2005. – Vol. 26. – P. 523–548.
122. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases / B. Buszewski, M. Keszy, T. Ligor, A. Amann // *Biomed. Chromatogr.* – 2007. – Vol. 21. – P. 553–566.
123. Hunt, R.D. Comparison of partial pressure of ammonia in alveolar gas to that in arterial blood / R.D. 104 // *J. Miss. Acad. Sci.* – 1977. – Vol. 22. – P. 271–274.
124. Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking / D. Nowak, M. Kasielski, A. Antczak et al. // *Respir. Med.* – 1999. – Vol. 93, N 6. – P. 389–396.
125. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease / P.N. Dekhuijzen, K.K. Aben, I. Dekker et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154, N 3, Pt. 1. – P. 813–816.

126. Infrared laser-spectroscopic analysis of 14 NO and 15 NO in human breath / K. Heinrich, T. Fritsch, P. Hering, M. Mürtz // *Applied Physics B*. – 2009. – Vol. 95, N 2. – P. 281–286.
127. Inhaled glucocorticosteroids decrease hydrogen peroxide in expired air condensate in asthmatic patient / A. Antczak, Z. Kurmanowska, M. Kasielski, D. Nowak // *Respir. Med.* – 2000. – Vol. 94. – P. 416–421.
128. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study / A.S. Buist, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, N 9589. – P.741–750.
129. Jones, P.W. Health status and the spiral of decline / P.W. Jones // *COPD*. – 2009. – Vol. 6, N 1. – P. 59–63.
130. Kharitonov, S.A. Exhaled Markers of Pulmonary Disease / S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, N 7. – P. 1693–1722 .
131. Lambert, W.E. 3 / W.E. Lambert, S.D. Colome, S.L. Wojciechowski // *Atmos. Environ.* – 1988. – Vol. 22. – P. 2171–2188.
132. Machine learning methods on exhaled volatile organic compounds for distinguishing COPD patients from healthy controls [Electronic resource] / C.O. Phillips, Y. Syed, N.M. Parthaláin et al. // *J. Breath. Res.* – 2012. – Vol. 6, N 3. – URL: <http://iopscience.iop.org/1752-7163/6/3/036003>.
133. Martinez-Lozano Sinues, P. Human breath analysis may support the existence of individual metabolic phenotypes [Electronic resource] / P. Martinez-Lozano Sinues, M. Kohler, R. Zenobi // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 4. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616042>.
134. Methods of NO detection in exhaled breath [Electronic resource] / S.M. Cristescu, J. Mandon, F.J. Harren et al. // *J. Breath. Res.* – 2013. – Vol. 7, N 1. – URL: <http://iopscience.iop.org/1752-7163/7/1/017104>.
135. Murray, C.J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349, N 9064. – P. 1498–1504.
136. Non-invasive metabolomic analysis of breath using differential mobility spectrometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy smokers / M. Basanta, R.M. Jarvis, Y. Xu et al. // *Analyst*. – 2010. – Vol. 135, N 2. – P. 315–320.
137. Noninvasive express diagnostics of pulmonary diseases based on control of patient's gas emission using methods of IR and terahertz laser spectroscopy / M.K. Starikova, A.A. Bulanova, E.B. Bukreeva et al. // *Proc. SPIE 9065, Fundamentals of Laser-Assisted Micro- and Nanotechnologies*. – 2013. – Vol. 9065. – Abstr. 906514.

138. Online monitoring of biogenic nitric oxide with a QC laser-based Faraday modulation technique / H. Ganser, M. Horstjann, C.V. Suschek et al. // *Applied. Physics. B.* – 2004. – Vol. 78, N 3/4. – P. 513–517.
139. Persijn, S.T. Spectroscopy/noninvasive diagnosis/breath analysis: Noninvasive medical breath analysis with sensitive IR spectroscopy [Electronic resource] / S.T. Persijn, A.M. van der Veen // *BioOpticsworld.* – 2013. – Vol. 2. – URL: <http://www.bioopticsworld.com/articles/print/volume-6/issue-2/features/spectroscopy-noninvasive-diagnosis-breath-analysis--noninvasive-.html>.
140. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases / K. Kostikas, G. Papatheodorou, K. Ganas et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, N 10. – P. 1364–1370.
141. Popov, T.A. Human exhaled breath analysis / T.A. Popov // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 451–456.
142. Potentialities of usage of photoacoustic spectroscopy at diagnostic inspections of patients with lung pathologies / D.A. Kuzmin, O.Y. Nikiforova, A.A. Bulanova et al. // XVII Symposium on High Resolution Molecular Spectroscopy HighRus-2012 : Abstract of Reports. – Tomsk : Institute of Atmospheric Optics SB RAS, 2012. – P.91.
143. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition / G. Viegi, M. Pedreschi, F. Pistelli et al. // *Chest.* – 2000. – Vol. 117, N 5, Suppl. 2. – P. S339–S345.
144. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial / P.S. Burge, P.M. Calverley, P.W. Jones et al. // *The BMJ.* – 2000. – Vol. 320, N 7245. – P. 1297–1303.
145. Reimbursement for smoking cessation treatment may double the abstinence rate: results of a randomized trial / J. Kaper, E.J. Wagena, M.C. Willemsen, C.P. van Schayck // *Addiction.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1012–1020.
146. Screening for emphysema via exhaled volatile organic compounds [Electronic resource] / S.M. Cristescu, H.A. Gietema, L. Blanchet et al. // *J. Breath Res.* – 2011. – Vol. 5, N 4. – URL: <http://iopscience.iop.org/1752-7163/5/4/046009>.
147. Semiportable Electrochemical Instrument for Determining Carbon Monoxide in Breath / H.J. Vreman, D.K. Stevenson, W. Oh et al. // *Clinical Chemistry.* – 1994. – Vol. 40, N 10. – P. 1927–1933. 19
148. Sinues, P.M. Monitoring diurnal changes in exhaled human breath / P.M. Sinues, M. Kohler, R. Zenobi // *Anal. Chem.* – 2013. – Vol. 85, N 1. – P. 369–373.

149. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences / X. Xu, S.T. Weiss, B. Rijcken, J.P. Schouten // *Eur. Respir. J.* – 1994. – Vol. 7, N 6. – P. 1056–1061.
150. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / C.E. Brightling, W. Monteiro, R. Ward et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356, N 9240. – P. 1480–1485.
151. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment / R. Leigh, M.M. Pizzichini, M.M. Morris et al. // *Eur. Res. J.* – 2006. – Vol. 27, N 5. – P. 964–971.
152. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1128–1138.
153. The analysis of breath air by laser spectroscopy method for diagnosis of COPD / A. Bulanova, E. Bukreeva, O. Nikiforova, J. Kistenev // *European Respiratory Journal.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1004.
154. The elevated level of exhaled nitric oxide in asthmatic patients is mainly derived from the lower respiratory tract / S.A. Kharitonov, F.K. Chung, D.J. Evans et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1773–1780.
155. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation / B.W. Willemse, D.S. Postma, W. Timens, N.H. Hacken // *European Respiratory Journal.* – 2004. – Vol. 23, N 3. – P. 464–476.
156. The use of a transportable Fourier transform infrared (FTIR) spectrometer for the direct measurement of solvents in breath and ambient air--I: Methanol / A. Franzblau, S.P. Levine, L.A. Burgess et al. // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* – 1992. – Vol. 53, N 4. – P. 221–227.
157. Turner, C. A longitudinal study of methanol in the exhaled breath of 30 healthy volunteers using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS / C. Turner, P. Spanel, D. Smith // *Physiol. Meas.* – 2006. – Vol. 27, N 7. – Vol. 637–648.
158. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans / M. Phillips, J. Herrera, S. Krishnan et al. // *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* – 1999. – Vol. 729, N 1/2. – P. 75–88.
159. Volatile organic compounds in exhaled breath in a healthy population / J.J. Jareño-Estebana, M.A. Muñoz-Lucasb, B. Carrillo-Arandac et al. // *Arch. Bronconeumol.* – 2013. – Vol. 49, N 11. – P. 457–461.
160. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the

Global Burden of Disease Study 2013 / Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators // *Lancet*.  
– 2015. – Vol. 386, N 9995. – P. 743–800.