

На правах рукописи



Буланова Анна Александровна

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

14.01.25 – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ТОМСК - 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Букреева Екатерина Борисовна

Официальные оппоненты:

ведущий научный сотрудник терапевтического
отделения филиала ГНИИКиФ ФГБУ

СибФНКЦ ФМБА России,

кандидат медицинских наук

Антипова Инна Ивановна

-

профессор кафедры внутренних болезней №1

ГБОУ ВПО КрасГМУ им.проф. Войно-Ясенецкого,

доктор медицинских наук, доцент

Черкашина Ирина Ивановна

-

Ведущая организация: ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

Защита состоится «18» марта 2016 г. в 09.⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан «15» января 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Агеева Татьяна Сергеевна

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 [Чучалин А.Г. и др., 2014]. Только больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в мире насчитывается около 210 миллионов человек [Низовцева О.А., 2014].

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) [Анаев Э.Х., 2002], 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 [Анаев Э.Х., 2013]. Анализ непосредственно выдыхаемого воздуха не требует дополнительной пробоподготовки, его можно применять на тяжелых стадиях болезни, тогда как для анализа КВВ необходимо большее количество воздуха [Соодаева С.К., 2009], 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 [Фокин В.А., 2011].

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 [Анаев Э.Х. и др., 2011]. 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 клинико-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 таблиц, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования. Исследование проводилось 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» в период с 2010 по 2013 гг.

Основную группу исследования составили пациенты с ХОБЛ, бронхиальной астмой (БА), внебольничной пневмонией (далее пневмонией), туберкулезом легких. Также в основную группу исследования были включены пациенты, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ. Пробы выдыхаемого воздуха пациентов с туберкулезом легких и результаты обследования этих пациентов были предоставлены аспиранткой лаборатории атмосферной абсорбционной спектроскопии института оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН Никотиной Г.С.

Контрольный забор проб выдыхаемого воздуха проводился у здоровых добровольцев (студентов и преподавателей ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России). Для апробации метода отдельно выделена группа обследуемых лиц в количестве 20 человек.

Критерии отбора

Критерии включения:

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

Для основной группы:

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

- наличие подтвержденного стандартными методами диагноза бронхиальная астма, средней и тяжелой степени тяжести, вне зависимости от получения пациентом базисной терапии, период обострения;
- наличие подтвержденного стандартными методами диагноза внебольничная пневмония, независимо от проведения антибиотикотерапии;
- наличие подтвержденного стандартными методами диагноза туберкулез легких независимо от фазы лечения, но после прекращения бацилловыделения;
- анамнестические данные о приеме пациентами наркотических веществ и наличие подтвержденного стандартными методами 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, на проведение самого исследования или оценку результатов исследования.

В таблице 1 представлено распределение участников исследования в зависимости от пола, возраста и имеющейся нозологии.

Таблица 1

Характеристика участников исследования

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

Методы исследования. Обследование пациентов включало в себя стандартные методы: сбор анамнеза, объективный осмотр, проведение общеклинических исследований (общий анализ крови, электрокардиограмма, биохимический анализ крови), спирография с бронходилатационным тестом, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, эхокардиография и в некоторых случаях проведение бронхофиброскопии с забором бронхоальвеолярного лаважа. У каждого пациента оценивался индекс курильщика и измерялась сатурация кислорода (SpO_2). Пациенты с ХОБЛ отвечали на САТ-опросник (COPD Assessment Test) и mMRC-тест (Modified British Medical Research Council questionnaire). Пациенты с БА выполняли АСТ-тест (Asthma Control Test – тест по контролю над астмой).

Регистрация спектра поглощения пробы выдыхаемого воздуха проводилась с помощью внутривибраторного оптико-акустического газоанализатора ILPA-1 (производство ЗАО «ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент», г. Новосибирск). Данный прибор 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 данном приборе реализован один из наиболее чувствительных методов газоанализа — оптико-акустическая спектроскопия с использованием лазерного источника излучения и внутривибраторного оптико-акустического датчика поглощения [Степанов Е.В., 2005]. Газоанализаторы такого типа обладают высокой чувствительностью, хорошим временным разрешением, достаточной селективностью и позволяют использовать непосредственно выдыхаемый воздух без дополнительной пробоподготовки [Степанов Е.В., 2005].

Забор проб выдыхаемого воздуха осуществлялся в утренние часы (08:00-09:00) натощак, до принятия ингаляционных препаратов, после 3-5-кратного полоскания рта физиологическим раствором. На момент забора проб пациент не курил минимум 6 часов. Забор воздуха производился в стеклянную пробирку объемом 10 мл с плотной ватно-марлевой пробкой. При нормальном ритме дыхания пациент производил 1-2 спокойных выдоха в данную пробирку. Забор проб у всех пациентов производился в одинаковых условиях. У каждого пациента было взято 3 пробы воздуха. Для уменьшения влияния случайных погрешностей проводилось 5-кратное сканирование спектра поглощения каждой пробы. Таким образом, для каждого пациента было получено 15 сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха.

В качестве метода анализа полученных данных в работе был выбран расчет интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха [Фокин В.А., 2009]. Интегральные оценки (ИО) строятся на выбранных длинах волн и позволяют выявлять взаимосвязи между особенностями выдыхаемого человеком воздуха и наличием или отсутствием той или иной болезни [Агеев Б.Г. и др., 2010; Фокин В.А., 2011]. Интегральная оценка спектра поглощения заключается в сопоставлении с каждым объектом некоторого числа, характеризующего близость данного объекта к заданному множеству объектов [Фокин В.А., 2009; Фокин В.А., 2011]. Заданное множество объектов является референтной группой. Фактически проводя сравнение исследуемого объекта с референтной группой, можно ответить

на вопрос «близок ли этот объект к данной референтной группе или нет?», поэтому выбор референтной группы тесно связан с решением конкретной диагностической задачи.

Скан спектра поглощения выдыхаемого воздуха пациента, полученный с помощью газоанализатора, является исследуемым объектом. ИО рассчитывается по отношению к эталонному (референтному) состоянию объекта, т.е. по отношению к сканам спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых людей или пациентов с диагностируемым заболеванием [Фокин В.А., 2011]. В качестве признаков состояния объекта использованы наборы коэффициентов поглощения пробы воздуха на линиях генерации CO₂-лазера. На первом этапе работы в качестве наборов признаков эталонного и исследуемого состояний использовались наборы коэффициентов поглощения выдыхаемого воздуха здоровых лиц и пациентов с бронхолегочными заболеваниями соответственно, а на втором этапе – пациентов с ХОБЛ и пациентов с бронхолегочными заболеваниями соответственно. Измерения коэффициентов поглощения выдыхаемого воздуха проводились в двух спектральных диапазонах 931-953 см⁻¹ и 969-984 см⁻¹, соответствующих 10P- и 10R- ветвям генерации CO₂-лазера и обозначенных как первый и второй диапазоны. Из интервала 969-984 см⁻¹ исключена линия с частотой 976 см⁻¹, так как вблизи этой линии имеются сильные линии поглощения водяного пара, которые обуславливают величину регистрируемого сигнала. В каждом диапазоне были рассчитаны интегральные оценки: ИО1 в диапазоне 931-953 см⁻¹ и ИО2 в диапазоне 969-984 см⁻¹ [Агеев Б.Г. и др., 2010].

Расчет ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха проводился с помощью пакета программ StatSys, разработанного на кафедре медицинской и биологической кибернетики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России [Фокин В.А. и др., 2006].

Для каждого пациента на основе 15 сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха производился расчет средних значений ИО1 и ИО2 и стандартного отклонения к ним. Вычисление средних значений ИО и построение графиков проводились при помощи 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.

Для оценки информативности и разрешающей способности предлагаемого метода был выполнен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic analysis), позволяющий определять пороговые значения ИО, при которых выявляется максимальное количество больных и минимальное количество неверно диагностированных случаев. Значения чувствительности, специфичности и

точности более 85 % считались статистически приемлемыми [Реброва О.Ю., 2002]. Предлагаемый метод диагностики не всегда позволяет получить такую точность, но и другие опубликованные методики для анализа выдыхаемого воздуха показывают точность 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.

На рисунке 1 представлен дизайн данного исследования.

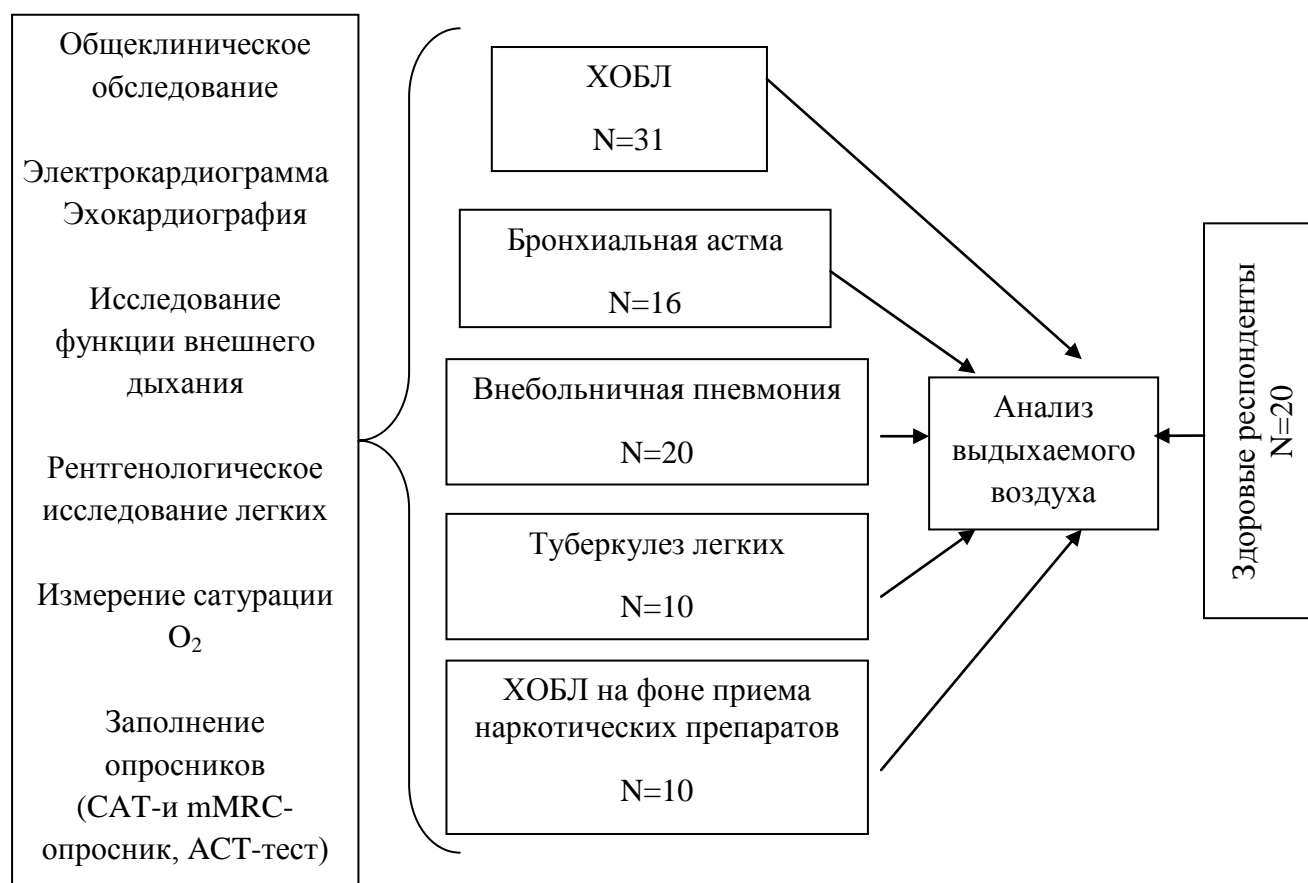


Рисунок 1. Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Метод расчета ИО позволяет ответить на вопрос «близок исследуемый объект к референтной группе или нет?», поэтому для решения диагностической задачи важен правильный выбор референтной группы.

На первом этапе исследования в качестве референтной группы были выбраны здоровые добровольцы. Сравнение ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями и здоровых лиц при помощи точечных диаграмм выявило:

- ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с туберкулезом легких, пневмонией, бронхиальной астмой и здоровых лиц различаются,
- ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц невозможно разделить полностью.

Для проверки полученных данных был проведен сравнительный статистический анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с рассматриваемыми бронхолегочными заболеваниями и здоровых добровольцев. Результаты анализа приведены в таблице 2. Из таблицы 2 видно, что ИО1 здоровых людей достоверно отличаются от ИО1 пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями. Различия значений ИО во втором диапазоне при сравнении здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ не является статистически достоверным.

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

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 «человек здоров или болен?». Поэтому ИО1 всех пациентов с бронхолегочными заболеваниями были объединены и проведен ROC-анализ относительно референтной группы, образованной здоровыми добровольцами (таблица 3).

Представленные в таблице 3 данные показывают, что при пороговом значении ИО1 более 1,31 методика позволяет с точностью 80 % отличать пациентов с бронхолегочными заболеваниями от здоровых добровольцев.

Таблица 2

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями и группы здоровых. Расчет ИО проводился относительно группы здоровых лиц.

Показатель	Здоровые лица		Туберкулез легких		Внебольничная пневмония		Бронхиальная астма		ХОБЛ	
	1		2		3		4		5	
	N	Me (Q ₁ –Q ₃)	N	Me (Q ₁ –Q ₃)	N	Me (Q ₁ –Q ₃)	N	Me (Q ₁ –Q ₃)	N	Me (Q ₁ –Q ₃)
ИО1	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)
p				p ₁₋₂ 0,001		p ₁₋₃ 0,001		p ₁₋₄ 0,001		p ₁₋₅ 0,003
ИО2	20	1,03 (0,86–1,38)	10	4,46 (3,25–5,89)	20	2,31 (1,43–3,00)	16	2,61 (1,9–4,28)	31	1,26 (1,09–1,82)
p				p ₁₋₂ 0,001		p ₁₋₃ 0,005		p ₁₋₄ 0,001		p ₁₋₅ 0,16

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

ROC-анализ показал, что предлагаемая методика в 100 % случаев позволяет разделить здоровых и пациентов с туберкулезом легких и в 70 % случаев возможно разделение пациентов с ХОБЛ и здоровых людей (таблица 3). Причины неполного разделения пациентов с ХОБЛ и здоровых пока не ясны и остаются актуальными на сегодняшний день [Shorter J.H. at al., 2011]. Одной из причин может являться фактор курения. Ряд ученых полагают, что низкая дифференциация пациентов с ХОБЛ и здоровых курящих лиц может быть обусловлена доминирующим влиянием на состав выдыхаемого воздуха некоторых летучих органических соединений (ЛОС), образование которых связано с курением [Fens N. at al., 2009; Basanta M. at al., 2012].

Данные, представленные в таблице 3, демонстрируют точность разделения пациентов с пневмонией и здоровых лиц в 88 % случаев. Предлагаемая методика приближается по степени точности к технологии «электронный нос», которая позволяет распознать пациентов с пневмонией среди обследуемых лиц в 95 % случаев [Hanson C.W. at al., 2004]. К примеру, такой метод как детектирование цианистого водорода и изопрена в выдыхаемом воздухе выявляет пневмонию только в 66 % случаев [Boshier P.R. at al., 2010].

Таблица 3

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

Сравниваемые группы	Пороговые значения ИО	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 %

При пороговом значении ИО1, превышающем 1,66, в 85 % случаев возможно разделение здоровых лиц и пациентов с бронхиальной астмой. Данные результаты близки к показателям технологии «электронный нос» [Dragonieri S. at al., 2007; Fens N., 2009; Shorter J.H. at al., 2011], с помощью которой на основе определения профиля ЛОС в выдыхаемом воздухе, возможно, диагностировать БА в 87,5 % случаев. Montuschi P. at al. показали, что точность спирографии и определения уровня NO в выдыхаемом воздухе, как методов диагностики БА, составляет 70,8 % и 79,2 % случаев соответственно [Montuschi P. at.al., 2010].

Для расширения границ 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 4. Из таблицы 4 видно, что в диапазоне 931-953 см⁻¹ возможна дифференциация пациентов с ХОБЛ от пациентов с другими бронхолегочными заболеваниями. При этом разделить пневмонию, туберкулез легких и БА между собой данной методикой не представляется возможным.

Таблица 4

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 ₁ -Q ₃)	N	Me (Q ₁ -Q ₃)	N	Me (Q ₁ -Q ₃)	N	Me (Q ₁ -Q ₃)
ИО1	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)
p				p ₁₋₂ 1,0		p ₁₋₃ 1,0 p ₂₋₃ 1,0		p ₁₋₄ 0,001 p ₂₋₄ 0,001 p ₃₋₄ 0,01
ИО2	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)
p				p ₁₋₂ 0,11		p ₁₋₃ 0,2 p ₂₋₃ 1,0		p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ 0,25 p ₃₋₄ < 0,001

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

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 3). Приведенные в таблице 3 данные показывают, что при значениях ИО1 менее 2,37 в 79 % случаев можно выделить ХОБЛ среди других бронхолегочных заболеваний.

Обобщение данных, приведенных в таблице 3, дало возможность разработать диапазоны значений ИО1, позволяющие предполагать наличие бронхолегочных заболеваний у обследуемых лиц (таблица 5):

Таблица 5

Диапазоны значений ИО1, позволяющие предполагать наличие бронхолегочных заболеваний у обследуемых лиц

Границы изменения значений интегральной оценки в диапазоне 931-953 см ⁻¹	Состояние пациента	Точность установления диагноза
ИО1 < 1,31	Здоров	80 %
1,31 ≤ ИО1 ≤ 2,37	ХОБЛ	79 %
ИО1 > 2,37	Другие бронхолегочные заболевания	79 %

Таким образом, если человек не имеет бронхолегочного заболевания, то его ИО1 должна быть менее 1,31. Если значения ИО1 находятся в пределах от 1,31 до 2,37, то можно предполагать ХОБЛ у обследуемого пациента. При значениях ИО1 более 2,37 можно предполагать наличие у человека другого бронхолегочного заболевания, в частности пневмонии, БА или туберкулеза легких (таблица 5).

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 выбраны пациенты с ХОБЛ. Такой выбор референтной группы обусловлен тем, что на обследование обращается человек, имеющий проблемы с дыханием, а, следовательно, не имеет смысла сравнивать его выдыхаемый воздух с выдыхаемым воздухом здоровых людей, отвечая на вопрос болен пациент или нет.

Сравнение ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов с пневмонией показало, что эти две группы достоверно различаются только по значениям ИО в первом диапазоне спектра, тогда как между значениями ИО во втором диапазоне различий не выявлено (таблица 6). Одной из причин такого распределения могут являться различные возбудители пневмонии у пациентов исследуемой группы, кроме того нельзя исключить влияние фактора курения [Fens N. at al., 2009; Cristescu S.M. at al., 2011].

Между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ, статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 6). 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.

Следующим заболеванием, для которого проводился сравнительный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха, стала бронхиальная астма. Из таблицы 6 видно, что ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и пациентов с БА достоверно различаются в обоих диапазонах спектра. Полученные данные говорят о различии состава выдыхаемого воздуха при ХОБЛ и БА, и позволяют использовать данный метод для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Таблица 6

Сравнение интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями

Показатель	ХОБЛ		Пневмония		ХОБЛ на фоне приема наркотических веществ		Бронхиальная астма	
	1		2		3		4	
	N	Me (Q ₁ -Q ₃)	N	Me (Q ₁ -Q ₃)	N	Me (Q ₁ -Q ₃)	N	Me (Q ₁ -Q ₃)
ИО1	31	1,14 (0,99-1,47)	20	4,97 (1,55-108,20)	10	1,30 (1,12-1,67)	16	2,12 (1,31-3,83)
p				p ₁₋₂ < 0,001		p ₁₋₃ 1,0 p ₂₋₃ 0,17		p ₁₋₄ 0,009 p ₂₋₄ 1,0 p ₃₋₄ 0,77
ИО2	31	1,26 (1,05-1,47)	20	1,77 (1,17-2,77)	10	1,50 (1,12-1,83)	16	1,97 (1,38-3,27)
p				p ₁₋₂ 0,86		p ₁₋₃ 1,0 p ₂₋₃ 1,0		p ₁₋₄ 0,04 p ₂₋₄ 1,0 p ₃₋₄ 1,0

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

Для расширения границ метода было проведено сравнение групп пациентов не только с референтной группой, но и между собой с помощью критерия Манна-Уитни. Из таблицы 6 видно, что достоверных различий между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с пневмонией, БА и лицами, у которых ХОБЛ развилась на фоне приема наркотических веществ, выявлено не было.

Проведение ROC-анализа дало возможность определить пороговые значения ИО1, при которых выявляется максимальное количество больных и минимальное количество неверно диагностированных случаев [Реброва О.Ю., 2002]. Как указывалось выше, для расчетов использовался только значения ИО в первом диапазоне, так как в этом диапазоне найдено большинство достоверных различий между группами пациентов. Приведенные в таблице 7 данные

демонстрируют, что метод расчета ИО1 в 73 % случаев позволяет разделить пациентов с ХОБЛ и пневмонией, в 75 % случаев возможно разделение пациентов с БА и ХОБЛ.

Таблица 7

Диагностические значения ИО1

Сравниваемые группы	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 %

Следовательно, при пороговом значении ИО1, рассчитанном относительно референтной группы, представленной пациентами с ХОБЛ, менее 2,27 в 73 % случаев у обследуемого человека будет выявлена ХОБЛ.

Для поиска взаимосвязи между ИО и другими клинико-функциональными показателями, измеряемыми при ХОБЛ, был выполнен сравнительный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ с учетом разделения их в зависимости от интегральной оценки тяжести ХОБЛ (GOLD-2014) и по спирометрической классификации (GOLD-2006). Результаты сравнительного анализа показали отсутствие статистически значимых различий между ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с различными стадиями ХОБЛ. Корреляционный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха и таких параметров, как возраст, индекс курильщика, SpO_2 , частота дыхательных движений (ЧСС), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ, значения САТ- и mMRS-тестов, выполненный в данной работе, показал отсутствие взаимосвязи между ними.

Применение анализа выдыхаемого воздуха в лечебной практике

Представленные выше результаты исследований позволили создать два алгоритма: для скрининговой диагностики патологии легких (в частности ХОБЛ, БА, пневмонии, туберкулеза легких) и для выявления ХОБЛ.

Алгоритм скрининговой диагностики бронхолегочных заболеваний с возможностью первичного выделения пациентов с ХОБЛ среди обследуемых лиц был разработан на основании полученных пороговых значений ИО1 (рисунок 2). Согласно представленному алгоритму, если у обследуемого значение полученной ИО1 менее 1,31, то его следует считать здоровым. Если у обследуемого значение ИО1 находится в пределах от 1,31 до 2,37, то у него предполагается наличие ХОБЛ. При значении ИО1 более 2,37 следует говорить о наличии другого бронхолегочного заболевания, в частности пневмонии, БА или туберкулеза легких. В таком случае сканы спектра выдыхаемого воздуха обследуемого

пациента необходимо сравнивать с референтными группами пациентов с другими бронхолегочными заболеваниями, например с БА, пневмонией.

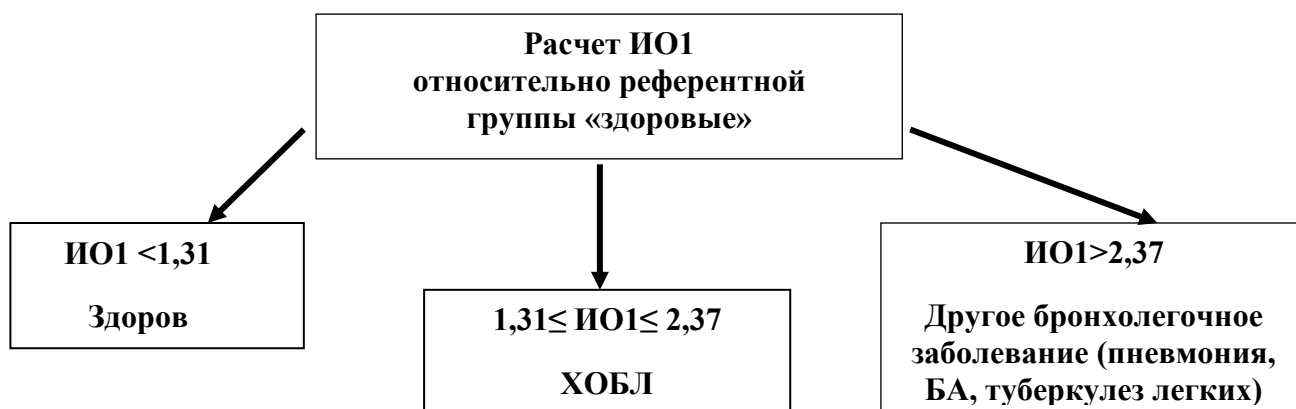


Рисунок 2. Алгоритм скрининговой диагностики бронхолегочных заболеваний

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 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. Вероятно, у двух обследуемых такой фенотип ХОБЛ, когда даже при наличии длительного стажа курения не развилась выраженная бронхообструкция. Третий обследуемый распознан данной методикой как пациент с ХОБЛ, хотя клинически ему поставлен диагноз хронический бронхит ($ОФВ_1 > 80\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ 0,73$). Данный пациент, учитывая жалобы и стаж курения, находится в группе риска по ХОБЛ и нуждается в наблюдении. Возможно, данная методика может определять ХОБЛ раньше, чем возникнут изменения на спирограмме.

Все диагнозы были подтверждены путем проведения общепринятых методов обследования (рентгенография органов грудной клетки, спирография).

Второй алгоритм дает возможность ответить на вопрос «болен человек ХОБЛ или нет?». В качестве референтной группы были выбраны пациенты с ХОБЛ. Полученное пороговое значение ИО1 (равное 2,27), рассчитанное относительно референтной группы пациентов с ХОБЛ, стало критерием при построении алгоритма для выявления ХОБЛ (рисунок 3). При значениях $ИО1 \leq 2,27$ у обследуемого человека в 73 % случаев предполагается наличие ХОБЛ. При значениях ИО1 более 2,27 обследуемый пациент 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.

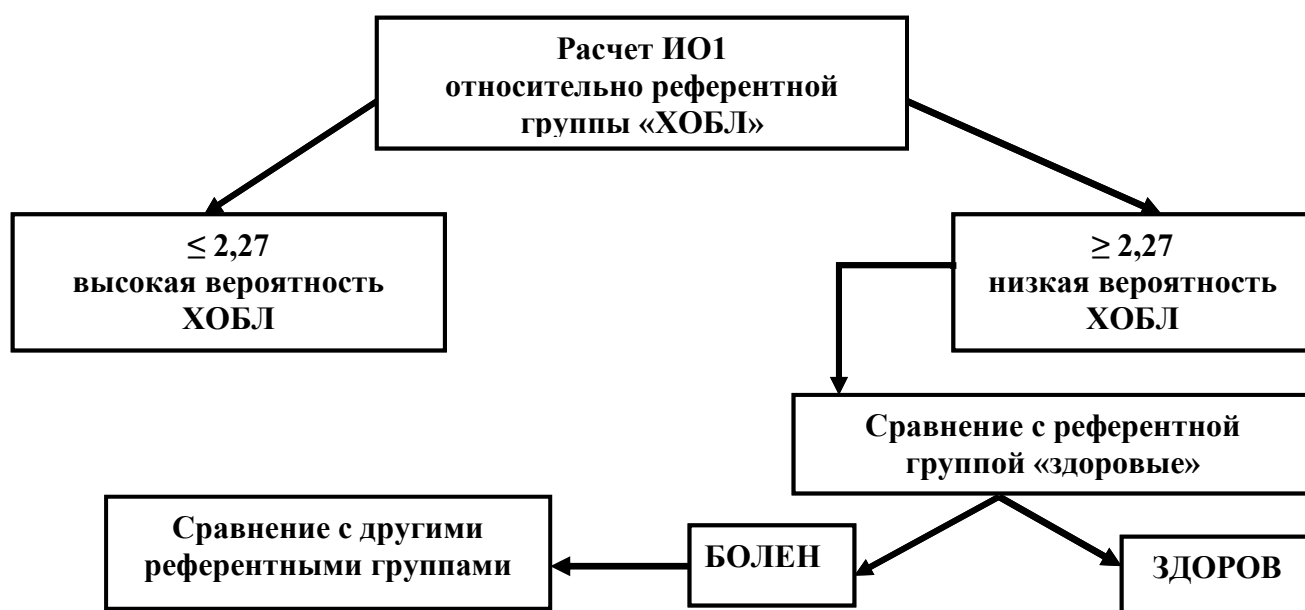


Рисунок 3. Алгоритм для выявления ХОБЛ

Данный алгоритм был опробован на десяти обследуемых. Только у двух пациентов из десяти предоставленный данной методикой диагноз не был подтвержден клинически. В первом случае у пациента, несмотря на длительный стаж курения, не развилась выраженная бронхообструкция. Данным методом он был распознан как пациент с ХОБЛ. Возможно, имеет место начальная стадия ХОБЛ, которая не проявляется изменениями на спирограмме. Во втором случае пациент длительно болеет бронхиальной астмой, на спирограмме имеет место значительное снижение показателей функции внешнего дыхания, т.е. возможно присоединение ХОБЛ. Все диагнозы были подтверждены путем проведения общепринятых методов обследования (рентгенография органов грудной клетки, спирография).

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 4).

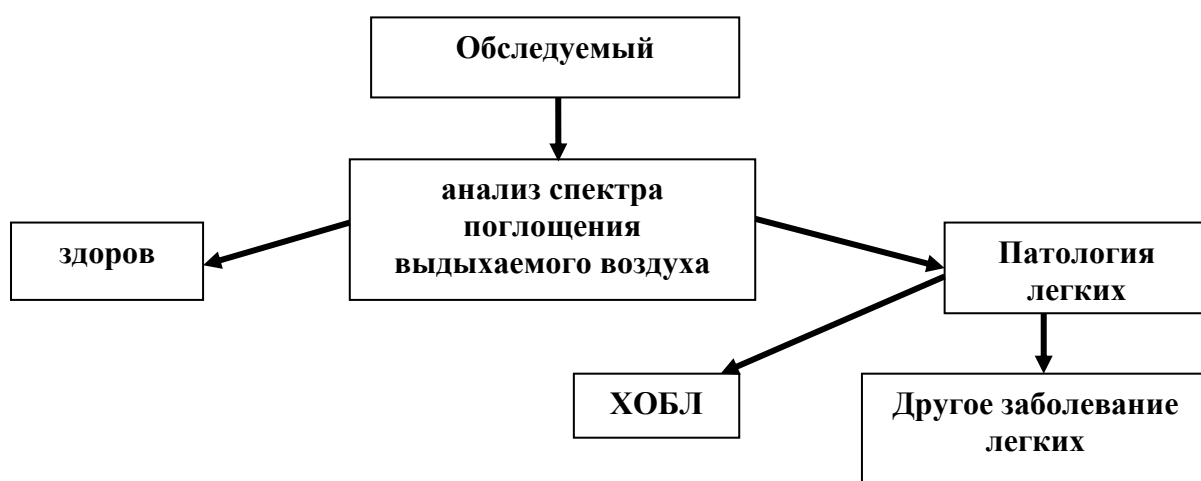


Рисунок 4. Концепция исследования

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 $931-953 \text{ см}^{-1}$.
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⁻¹, 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».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ спектров поглощения проб воздуха больных пневмонией и раком легкого [Текст] / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев, Д.А. Кузьмин, С.А. Тузиков, Е.Л. Юмов // Актуальные вопросы бактериологии : материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Томск, 2011. – С. 19–20.
2. Влияние пола и возраста пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями на значения интегральной оценки состояния объекта [Текст] / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, О.Ю. Никифорова, Г.С. Никотина // Физика окружающей среды : материалы Всероссийской конференции. – Томск, 2011. – С. 254–257.
3. Буланова, А.А. Лазерный оптико-акустический газоанализ выдыхаемого воздуха при хронической обструктивной болезни и раке легкого [Текст] / А.А. Буланова, Д.А. Кузьмин, Е.Л. Юмов // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 1, прил. – С. 29–30.
4. Буланова, А.А. Применение сравнительного анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха методом лазерной спектроскопии для диагностики заболеваний бронхолегочной системы [Текст] // «Лазерная физика, наноструктуры, квантовая микроскопия»: материалы международной молодежной конференции, Томск, 2012. – С.47–51.
5. Сравнительный анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы методом лазерной спектроскопии [Электронный ресурс] / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова // Материаловедение, технологии и экология в 3-м тысячелетии. V Всероссийская конференция молодых ученых : материалы конференции. – Томск : ИОА СО РАН, 2012. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM) – С. 58–61.
6. Особенности спектров поглощения выдыхаемого воздуха при хронических неинфекционных заболеваниях легких: хроническая обструктивная болезнь легких и рак легких [Текст] / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова, С.А. Тузиков, Е.Л. Юмов. // Биотехносфера. – 2012. – № 3/4. – С. 39–46.

7. Bulanova, A.A. Laser optical-acoustic analysis of the absorption spectra of gas emission in patients with chronic obstructive disease and lung cancer [Текст] / A.A. Bulanova, D.A. Kuzmin, E.L. Yumov // Topical Issues in Experimental and Clinical Medicine: Scientific Conference for Students, Post-Graduate Students and Young Scientists of Medical Faculties of Russian State Universities Including Foreign Participants – Surgut State University of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug Yugra. – 2012.
8. Potentialities of usage of photoacoustic spectroscopy at diagnostic inspections of patients with lung pathologies [Текст] / D.A. Kuzmin, O.Y. Nikiforova, A.A. Bulanova, E.B. Bukreeva, Yu.V. Kistenev, S.A. Tuzikov, E.L. Yumov // XVII Symposium on High Resolution Molecular Spectroscopy HighRus-2012 July 2–7, 2012 Zelenogorsk near St. Petersburg.
9. Буланова, А.А. Применение оптико-акустического газоанализатора для диагностики хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А.А. Буланова // Актуальные проблемы разработки и применения новых материалов и технологий : сборник материалов. – Саратов, 2013. – С. 596–602.
10. Использование оптико-акустического лазерного газоанализатора при диагностике хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2013 : материалы ежегодной Всероссийской научной школы-семинара / под ред. Д.А. Усанова. – Саратов, 2013. – С. 196–199.
11. Noninvasive express diagnostics of pulmonary diseases based on control of patient's gas emission using methods of IR and terahertz laser spectroscopy [Electronic resource] / M.K. Starikova, A.A. Bulanova, E.B. Bukreeva, A.A. Karapuzikov, A.I. Karapuzikov, Y.V. Kistenev, V.M. Klementyev, D.B. Kolker, D.A. Kuzmin, O.Yu. Nikiforova, Yu.N. Ponomarev, I.V. Sherstov, A.A. Boyko // Proc. SPIE: Fundamentals of Laser-Assisted Micro- and Nanotechnologies. – 2013. – Vol. 9065. – URL: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=1787457>.
12. Букреева, Е.Б. Возможности применения газоанализа выдыхаемого воздуха при бронхолегочных заболеваниях [Текст] / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 122–127. (0,351)
13. 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>. (0,306)
14. Буланова, А.А. Диагностика хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы с применением оптико-акустической спектроскопии [Текст] / А.А. Буланова // Актуальные вопросы биомедицинской инженерии : сборник материалов. – Саратов, 2014. – С. 237–239.
15. The analysis of breath air by laser spectroscopy method for diagnosis of COPD [Текст] / A. Bulanova, E. Bukreeva, O. Nikiforova, J. Kistenev // ERJ. – 2014. – Vol. 44. – P. 1004.
16. Диагностика хронической обструктивной болезни легких с помощью оптико-акустического газоанализа [Текст] / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова // **Пульмонология**. – 2015. – № 1. – С. 45–49. (0,657)
17. Применение анализа спектров поглощения выдыхаемого воздуха в лечебной практике [Электронный ресурс] / Е.Б. Букреева, А.А. Буланова, Ю.В. Кистенев, О.Ю. Никифорова // Клиническая медицина – 2015 : сборник материалов / под ред. М.Ю. Максимовой. – Москва : РусАльянс Сова, 2015. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 58–68.
18. Diagnostics of bronchopulmonary diseases by Mahalanobis distance based absorption spectrum analysis of exhaled air [Текст] / E.B. Bukreeva, A.A. Bulanova, Y.V. Kistenev, O.Y. Nikiforova // **Front. Optoelectron**. – 2015. – Vol. 8, N 2. – P. 183–186.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	Бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИО	Интегральная оценка
КВВ	Конденсат выдыхаемого воздуха
ЛОС	Летучие органические соединения
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОФВ ₁	Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
АСТ	Asthma Control Test (тест по контролю над астмой)
САТ	COPD Assessment Test (оценочный тест по ХОБЛ)
mMRC	Modified British Medical Research Council questionnaire (модифицированный вопросник Британского медицинского совета)
SpO ₂	Сатурация кислорода в крови

Подписано в печать 12.01.2016 г.

Печ. л. 1.

Тираж 100 экз. Заказ № 4.

Тираж отпечатан в типографии ИОА СО РАН.

634055, г. Томск, пл. Академика Зуева, 1.

Тел. 49-10-93.