

АНАЛИЗ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Букреева Е.Б.¹, Буланова А.А.¹, Никифорова О.Ю.², Агеева Т.С.¹, Смирнова И.Н.³,
Кистенев Ю.В.^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Томск, e-mail: anjuta107@gmail.com;

²ФГБУН Институт оптики атмосферы имени В.Е. Зуева СО РАН, Томск;

³Филиал «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства», Томск;

⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск

В клинической практике врачи часто сталкиваются с вопросами дифференциальной диагностики внутри группы бронхолегочных заболеваний. Схожесть и повторяемость симптомов при болезнях органов дыхания нередко приводит к неправильной постановке диагноза. В связи с этим целью проведенного исследования был поиск новых неинвазивных методов дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза легких на основе анализа выдыхаемого воздуха. Газоанализ проводил с помощью лазерного оптико-акустического газоанализатора ILPA-1 на основе CO₂-лазера. Для оценки результатов использовалась методика, основанная на вычислении интегральной оценки спектра поглощения выдыхаемого воздуха. Сравнительный анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с внебольничной пневмонией, туберкулезом легких и здоровых субъектов показал их различие между собой. Полученные пороговые значения интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов с внебольничной пневмонией и туберкулезом легких позволяют проводить скрининговую диагностику данных болезней среди обследуемых лиц. На основании полученных результатов создана диагностическая модель для первичного скрининга ряда заболеваний бронхолегочной системы (в частности внебольничной пневмонии, туберкулеза легких).

Ключевые слова: анализ выдыхаемого воздуха, диагностика, внебольничная пневмония, туберкулез легких.

DIAGNOSIS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND PULMONARY TUBERCULOSIS BY MEANS OF BREATH ANALYSIS

Bukreeva E.B.¹, Bulanova A.A.¹, Nikiforova O.Yu.², Ageeva T.S.¹, Smirnova I.N.³,
Kistenev Yu.V.^{1,4}

¹Siberian state medical university, Tomsk, e-mail:anjuta107@gmail.com;

²Institute of atmospheric optics of SB RAS, Tomsk;

³Federal State Budgetary Institution, Tomsk;

⁴Tomsk State university, Tomsk

In clinical practice doctors are often faced with a difficulty of deferencial diagnosis** of lung diseases. Similarity and recapitulation of symptoms in a group of lung diseases might lead to incorrect diagnosis. So a purpose of our investigation was determination of new noninvasive methods for deferencial diagnosis of community-acquired pneumonia and pulmonary tuberculosis by analysis of exhaled air. The Analysis of exhaled air was carried out on intra-cavity photo-acoustic gas analyzer ILPA-1based on photo-acoustic detector and CO₂-laser. A method based on integral estimation of the absorption spectrum of breath air was used for results evaluation. Comparative analysis of profiles of the absorption spectrum of breath air from patients with community-acquired pneumonia, pulmonary tuberculosis and healthy volunteers showed difference between them. Obtained threshold values of integral estimation allows to perform a screening diagnostic. A diagnosis model was created based on the results for primary screening a number of bronchopulmonary system diseases (particularly community-acquired pneumonia and pulmonary tuberculosis).

Keywords: exhaled air analysis, diagnosis, community-acquired pneumonia, pulmonary tuberculosis.

В клинической практике врачи часто сталкиваемся с вопросами дифференциальной диагностики внутри группы бронхолегочных заболеваний. Схожесть и повторяемость симптомов при болезнях органов дыхания нередко приводит к неправильной постановке

диагноза. Особенно актуальна эта проблема в случаях, когда невозможно применить общепринятые методы обследования, например при обследовании детей, беременных женщин или крайне тяжелых пациентов [8]. Несмотря на несомненный прогресс в области диагностики бронхолегочной патологии, многие из применяемых методов являются инвазивными и трудновыполнимыми для отдельных категорий пациентов.

В настоящее время большое внимание уделяется разработке неинвазивных методов диагностики заболеваний легких. В частности, активно изучается состав выдыхаемого человеком воздуха и возможности применения его анализа для диагностики патологии органов дыхания. Это новый относительно простой, неинвазивный метод не только диагностики, но и мониторинга течения заболеваний. Анализ выдыхаемого человеком воздуха позволяет проводить дифференциацию внутри группы симптомосходных заболеваний, например, таких как пневмония и инфильтративная форма туберкулеза легких.

Так, например, ученые из медицинского университета Пенсильвании смогли распознавать пациентов с внебольничной пневмонией среди обследуемых лиц при помощи анализа выдыхаемого воздуха по технологии «электронный нос» в 92 % случаев [9]. В исследовании [8] выявление пациентов с внебольничной пневмонией проводилось по уровню концентрации цианистого водорода и изопрена в выдыхаемом воздухе. Для диагностики острой фазы пневмонии в работе [2] предложено определение уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и каталазы в конденсате выдыхаемого воздуха, поскольку для этой фазы пневмонии характерно увеличение полиненасыщенных жирных кислот, первичных и вторичных продуктов ПОЛ. В работе [1] авторы предложили использовать для экспресс-диагностики туберкулеза легких исследование выдыхаемого воздуха с помощью оптико-акустического газоанализатора. Полученные данные наглядно демонстрируют, что анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха позволяет в большинстве случаев предположить наличие у пациента туберкулеза легких.

Целью нашей работы было проведение сравнительного анализа выдыхаемого воздуха пациентов с внебольничной пневмонией, туберкулезом легких и здоровых субъектов с применением оптико-акустической спектроскопии, как одного из наиболее чувствительных методов газоанализа.

Материалы и методы

Анализ выдыхаемого воздуха проводился на внутррезонаторном оптико-акустическом газоанализаторе ИРА-1 на основе CO₂-лазера (производство ЗАО «ЭльСиЭсФасилити Менеджмент», г. Новосибирск) [4]. Данный прибор обладает хорошим временным разрешением, достаточной селективностью, позволяет наиболее точно регистрировать спектр поглощения газовых проб в диапазоне длин волн 9,2–10,8 мкм. И

использует непосредственно выдыхаемый воздух, что не требует дополнительной пробоподготовки [5].

В исследовании принимало участие 50 человек, из них 20 здоровых, 10 пациентов с туберкулезом легких и 20 пациентов с внебольничной пневмонией, возраст которых колебался от 18 до 65 лет. Все они независимо от пола и возраста были разделены на три группы: здоровые лица, туберкулез легких и внебольничная пневмония. В доступной литературе на сегодняшний день не представлено сведений о половых или возрастных особенностях выдыхаемого человеком воздуха [10]. В таблице 1 представлен возрастной и гендерный состав групп (табл. 1).

Таблица 1

Возрастной и гендерный состав групп участников исследования

Группы	Здоровые лица		Туберкулез легких		Внебольничная пневмония	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Пол	5	15	8	2	10	10
возраст	26,9±6,96		60±5,67		41,85 ±17,6	
всего	20		10		20	
Итого	50					

Сбор проб выдыхаемого воздуха осуществлялся в утренние часы (08:00–09:00) натощак, после 3–5 кратного полоскания рта кипяченой водой или физиологическим раствором. Фактор курения исключался минимум за 6 часов до исследования. Пробы собирались в стерильную стеклянную пробирку объемом 10 мл с плотной стерильной ватно-марлевой пробкой. Пациент производил 1–2 спокойных выдоха в данную пробирку, плотно обхватив ее губами. Сбор проб у всех пациентов производился в одинаковых условиях.

В течение получаса после забора пробы проводилась регистрация скана спектра поглощения выдыхаемого воздуха, то есть спектра поглощения пробы воздуха на длинах волн излучения лазера оптико-акустического газоанализатора. Зарегистрированные сканы сохранялись в виде файлов. Селекция отдельных газов в данной работе не проводилась [3]. Для уменьшения случайной погрешности у каждого участника исследования бралось три пробы выдыхаемого воздуха последовательно, и спектр каждой из них регистрировался пятикратно.

Выдыхаемый человеком воздух – это сложная газовая смесь, выделение в которой отдельных газов и сопоставление их со специфическими маркерами той или иной болезни является достаточно сложной задачей [1]. В этой ситуации важную роль приобретают

обобщенные критерии, которые строятся на совокупности многих данных и чувствительны даже к небольшим изменениям состояния изучаемого объекта [7]. В проведенном исследовании для анализа полученных данных нами был выбран метод расчета интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха [7]. Интегральные оценки (ИО) спектра поглощения выдыхаемого воздуха строятся по совокупности коэффициентов поглощения на линиях спектра и позволяют выявлять взаимосвязи между особенностями выдыхаемого человеком воздуха и различными параметрами, измеряемыми при той или иной болезни [1, 7]. ИО рассчитывается в двух спектральных диапазонах, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO₂-лазера, обозначенных как первый и второй диапазоны соответственно. Для каждого из диапазонов находились интегральные оценки – ИО1 и ИО2 соответственно [1]. При проведении расчетов ИО использовался пакет программ StatSys [6].

Результаты

В качестве контрольной группы была выбрана группа здоровых лиц. Для каждого участника исследования на основе 15 сканов спектра выдыхаемого воздуха рассчитывались средние значения интегральных оценок ИО1 и ИО2 в двух используемых диапазонах соответственно. Выполненные расчеты показали, что значения ИО не подчиняются закону нормального распределения, поэтому проводился расчет медианы и квартилей (25 % и 75 % соответственно), которые приведены в таблице 2. Для сравнения ИО отдельных групп проводился попарный статистический анализ с расчетом коэффициентов Манна – Уитни, статистическая значимость или p-уровень выбирался меньше, чем 0,05.

Результаты анализа полученных данных (табл. 2) показали, что ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых людей отличаются от ИО больных различными бронхолегочными заболеваниями (в частности внебольничная пневмония и туберкулез органов дыхания) как в первом, так и во втором используемых диапазонах.

Таблица 2

Сравнение ИО пациентов с бронхолегочными заболеваниями и группы здоровых лиц

Показатель	Здоровые лица		Туберкулез легких		Внебольничная пневмония		P	
	1		2		3		P ₁₋₂	P ₁₋₃
	N	Медиана (25%-75%)	N	Медиана (25%-75%)	N	Медиана (25%-75%)		
ИО1	20	1,11 (0,858–1,32)	10	3,64 (2,83–4,13)	20	9,23 (2,38–96,58)	0,001	0,001

ИО2	20	1,03 (0,858–1,38)	10	4,46 (3,25–5,89)	20	2,31 (1,43–3)	0,001	0,005
-----	----	----------------------	----	---------------------	----	------------------	--------------	--------------

Примечание: N – количество человек в группе.

Сравнительный анализ представленных в таблице 2 данных показал, что для диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза легких заболеваний можно использовать как первый, так и второй диапазоны спектра.

Для проведения дифференциального анализа между внебольничной пневмонией и туберкулезом легких были рассчитаны пороговые значения ИО, проведена оценка чувствительности и специфичности метода (табл. 3). При выполнении расчетов был использован ROC-анализ, который проводился только по значению ИО1.

Таким образом, если у пациента ИО₁ более 1,42, то с точностью 85% у него можно подозревать наличие пневмонии. Тогда как если величина ИО₁ более 2,26, то в 95% у него будет диагностирован туберкулез легких.

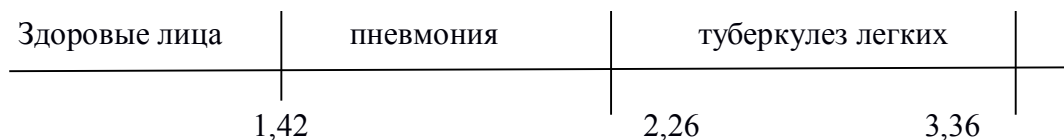
Таблица 3

Пороговые значения ИО1 с указанием чувствительности, специфичности и точности метода при сравнении здоровых лиц и пациентов с внебольничной пневмонией и туберкулезом легких

Сравниваемая пара заболеваний	Пороговые значения ИО	Диагноз	Чувствительность	Специфичность	Точность
Здоровые – больные внебольничной пневмонией	$\geq 1,42$	Внебольничная пневмония	90 %	85 %	88 %
Здоровые – больные туберкулезом легких	$\geq 2,26$	Туберкулез легких	95 %	95 %	95 %
Внебольничная пневмония – туберкулез легких	$\leq 3,38$	ХОБЛ	70 %	70 %	70 %

Проанализировав данные, представленные в таблице 3, были составлены диагностические промежутки, позволяющие с достаточной точностью предположить у обследуемого пациента внебольничную пневмонию или туберкулез легких при сравнении

спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациента со спектрами поглощения контрольной группы (схема).



Диагностические промежутки

Таким образом, если значения $ИО_1$ спектра поглощения выдыхаемого воздуха обследуемого пациента от 1,42 до 2,26, то в 85 % случаев у него диагностируется внебольничная пневмония. Если $ИО_1$ более 2,26, но менее 3,36, то с точностью 75 % у пациента может быть выявлен туберкулез органов дыхания.

Клинический пример. Пациент поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на повышение температуры тела 38,5 С, головную боль, кашель. Самостоятельно принимал только жаропонижающие. Считает себя больным в течение недели. Пациенту был проведен анализ выдыхаемого воздуха и последующий расчет $ИО$ в первом спектральном диапазоне. Значения его $ИО_1$ 2,11. Согласно предложенной схеме вероятность наличия у пациента внебольничной пневмонии 85 %. Данный диагноз был подтвержден рентгенологически. У пациента выявлена внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого.

Таким образом, рассчитав $ИО_1$ спектра поглощения выдыхаемого воздуха обследуемого пациента относительно контрольной группы здоровых лиц, мы можем поставить предварительный диагноз, а затем более углубленно обследовать его стандартными методами.

Заключение

В данной работе показаны различия спектров поглощения выдыхаемого воздуха между пациентами с внебольничной пневмонией, туберкулезом легких и здоровыми лицами. На основании полученных данных вычислены пороговые значения $ИО$ спектра поглощения выдыхаемого воздуха, позволяющие проводить скрининговую диагностику некоторых болезней легких среди обследуемых лиц. Составлена диагностическая модель, позволяющая проводить первичный скрининг с целью выявления ряда заболеваний бронхолегочной системы (в частности внебольничной пневмонии, туберкулеза легких).

Список литературы

1. Агеев Б.Г., Кистенёв Ю.В., Некрасов Е.В., Никифорова О.Ю., Никотин Е.С., Никотина Г.С., Пономарёв Ю.Н., Уразова О.И., Филинюк О.В., Фокин В.А., Янова Г.В. Оценка проб выдыхаемого воздуха методом лазерной оптико-акустической спектроскопии у больных туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 4. – С. 116-120.
2. Алякринская М.Д., Комар С.И. Клиническое значение определения продуктов свободнорадикального окисления в конденсате выдыхаемого воздуха у больных внегоспитальной пневмонией // Известия Челябинского научного центра. – 2007. – Т 35, № 1. – С. 179-182.
3. Буланова А.А., Букреева Е.Б., Кистенев Ю.В. Анализ выдыхаемого воздуха как способ диагностики и мониторинга хронической обструктивной болезни легких // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/118-14408>.
4. Внутррезонаторный лазерный оптико-акустический сенсор ИЛРА-1. Паспорт. Техническое описание. Руководство по эксплуатации. ЗАО «ЭльСиЭсФасилити Менеджмент». – Новосибирск.
5. Степанов Е.В. Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха // Труды института общей физики им. А.М. Прохорова. – 2005. – Т. 61. – С. 5-47.
6. Свид. № 2006614010 РФ. Программа для ЭВМ «StatSys». В.А. Фокин, И.С. Хакимов, О.Ю. Никифорова; Заявка № 2006613281; Заявлено 29.09.2006; Оpubл. 22.11.2006.
7. Fokin V.A. Integral estimation complex biomedical systems // Siberian Journal of Science. – 2011. – № 1 (1). – P.656-667.
8. Boshier P. R., Mistry V., Cushnir J. R., Curtis S., Elkin S., Kon O. M., Marczin N., Hanna G.B. Analysis of volatile biomarkers within exhaled breath for the diagnosis of pneumonia // Thorax. – 2010. – 65:A58-A59. doi:10.1136/thx.2010.150946.29.
9. Electronic Nose Device Proves Effective for Diagnosing Pneumonia and Sinusitis // Ascribe Newswire: Medicine. – 2004. – 5/5. – P.62.
10. Horvath, J. Hunt and P.J. Barnes Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions // European Respiratory Journal. – 2005. – 26. – P. 523–548.