

Оценка влияния курения на состав выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями с применением оптико-акустической спектроскопии

Е.Б. БУКРЕЕВА¹, А.А. БУЛАНОВА², Ю.В. КИСТЕНЕВ^{1,2}, О.Ю. НИКИФОРОВА³

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; ²ГБОУ ВПО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия; ³ФГБУН «Институт оптики атмосферы им. В.Е. Зуева» СО РАН, Томск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние курения на воздух, выдыхаемый больными хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА), с применением оптико-акустической спектроскопии.

Материалы и методы. Проведен анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха (СПВВ) у здоровых добровольцев и больных ХОБЛ и БА с помощью лазерного оптико-акустического газоанализатора ILPA-1 на основе CO₂-лазера. Для оценки результатов использовали методику, основанную на вычислении интегральной оценки (ИО) состояния объекта.

Результаты. Сравнение ИО СПВВ больных ХОБЛ и некурящих здоровых лиц показало, что в диапазоне длин волн, соответствующем ветви 10R генерации CO₂-лазера, регистрируются спектры соединений, образование которых связано с курением. Кроме того, получены данные об отличии выдыхаемого воздуха больных БА от выдыхаемого воздуха как курящих, так и некурящих здоровых лиц. На основе расчетов получены пороговые значения ИО СПВВ в диапазоне длин волн, соответствующем ветви 10P генерации CO₂-лазера, которые позволяют отличать некурящих здоровых лиц от больных БА и ХОБЛ в 94 и 89% случаев соответственно.

Заключение. Подтверждено, что курение существенно влияет на состав воздуха, выдыхаемого здоровыми лицами. Показано, что использование референтной группы, сформированной из некурящих здоровых лиц, позволяет повысить точность при выявлении ХОБЛ и БА методом оптико-акустической спектроскопии. При дальнейшей разработке данного направления открываются перспективы получения нового метода для диагностики ХОБЛ и БА.

Ключевые слова: ХОБЛ, бронхиальная астма, диагностика, анализ выдыхаемого воздуха.

Photoacoustic spectroscopy evaluation of the impact of smoking on the composition of exhaled air in patients with bronchopulmonary diseases

E.B. BUKREEVA¹, A.A. BULANOVA², Yu.V. KISTENEV^{1,2}, O.Yu. NIKIFOROVA³

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ²Tomsk State University, Tomsk, Russia; ³V.E. Zuev Institute of Atmospheric Optics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Aim. To investigate the impact of smoking on the air exhaled by patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthmatics, by applying photoacoustic spectroscopy.

Subjects and methods. The exhaled air absorption spectra (EAAS) were analyzed in healthy volunteers and patients with COPD and asthmatics, by applying an ILPA-1 CO₂ laser photoacoustic gas analyzer. The procedure based on the calculation of an integrated estimate (IE) of the state of the object was used to assess the findings.

Results. Comparison of the IE of EAAS in COPD patients and non-smoking healthy individuals showed that spectra of the compounds, the formation of which was associated with smoking, were recorded in the range of wavelengths corresponding to the 10R branch of CO₂ laser generation. This also provided evidence indicating that the exhaled air of asthmatics differed from that of both smoking and non-smoking healthy individuals. The calculations yielded the threshold values of EAAS IE in the range of wavelengths corresponding to the 10P branch of CO₂ laser generation, which made it possible to distinguish non-smoking healthy individuals from asthmatics and COPD patients in 94 and 89% of cases, respectively.

Conclusion. The investigation has confirmed that smoking substantially impacts the composition of the air exhaled by healthy individuals. It has been shown that the use of reference groups formed from non-smoking healthy individuals can improve the accuracy of photoacoustic spectroscopy in detecting COPD and asthma. A further development in this direction will open up new prospects for a new method to diagnose COPD and asthma.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, diagnosis, analysis of expired air.

ИО — интегральная оценка
ЛОС — летучие органические соединения
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

СПВВ — спектр поглощения выдыхаемого воздуха
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Одной из причин развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является, как активное, так и пассивное курение. Свободные радикалы, содержащиеся в табачном дыме, нарушают равновесие в системе окси-

данты—антиоксиданты, протеазы—антипротеазы, и тем самым приводят к развитию окислительного стресса, в результате которого в респираторном тракте развиваются структурные и функциональные нарушения. С увеличе-

нием возраста объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) снижается в среднем на 30 мл/год, тогда как у курящих людей почти на 60 мл/год. Выявлена прямая зависимость между активностью курения и скоростью снижения ОФВ₁ [1, 2]. При отказе от курения ОФВ₁ может несколько увеличиваться, но уже никогда не достигнет уровня некурящего человека [1, 2].

К сожалению, курение — это пагубная привычка не только мужчин, но и большого числа женщин, а также распространяется среди детей. Начало курения в возрасте 7–8 лет приводит к более раннему и быстрому развитию ХОБЛ [1]. Курение женщины во время беременности влечет за собой антенатальное повреждение легких ребенка, и как следствие более раннее развитие ХОБЛ [3, 4].

Курение не является причиной бронхиальной астмы (БА), но способствует поддержанию активного воспаления в дыхательных путях и может играть роль провокатора приступов удушья. Кроме того, активное курение родителей — одна из причин развития БА в ранний период жизни ребенка. По данным литературы, дети курящих матерей в 2 раза чаще заболевают БА, чем дети некурящих матерей [1, 3].

Проблема влияния курения на выдыхаемый человеком воздух широко обсуждается в мировой литературе. Проведенные исследования, как правило, касаются оценки влияния курения на выдыхаемый воздух пациентов с патологией легких, в частности больных ХОБЛ и БА. Наличие в выдыхаемом человеком воздухе более 80 органических соединений обусловлено курением [5, 6].

Имеются разные точки зрения на влияние курения на выдыхаемый воздух как здоровых лиц, так и больных ХОБЛ. В большинстве работ более высокий процент отличий зафиксирован при сравнении выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и некурящих здоровых лиц. В исследовании М. Basanta и соавт. [7], показано, что ранее курившие пациенты с ХОБЛ отличаются от некурящих здоровых лиц в 73% случаев.

В других исследованиях авторы более чем в 30% случаев не смогли отличить воздух, выдыхаемый больными ХОБЛ, от выдыхаемого некурящими здоровыми лицами; тем не менее в 66% случаев дифференцировали воздух, выдыхаемый пациентами с ХОБЛ, и выдыхаемый курящими здоровыми добровольцами [6]. N. Fens и соавт. [6] недостаточное разделение пациентов с ХОБЛ и здоровых курящих лиц при помощи анализа выдыхаемого воздуха объясняют тем, что некоторые летучие органические соединения (ЛОС) в выдыхаемом воздухе здоровых курильщиков идентичны тем, которые образуются в выдыхаемом воздухе пациентов с ХОБЛ. По данным литературы, выдыхаемый воздух курящих и отказавшихся от курения пациентов с ХОБЛ не различается по составу ЛОС [6]. Анализ вы-

дыхаемого воздуха при помощи технологии «электронный нос» выявил, что «молекулярные отпечатки дыхания» пациентов с БА в 96% случаев отличаются от таковых при ХОБЛ, а также отличаются от «молекулярных отпечатков дыхания» здоровых людей как курящих, так и некурящих (точность 92,5 и 95% соответственно) [6, 8].

Опираясь на изложенные данные, можно предположить, что курение влияет на состав выдыхаемого воздуха как здоровых лиц, так и пациентов с ХОБЛ и БА.

Цель: изучить влияние курения на состав выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ и БА, используя методы оптико-акустической спектроскопии.

Материалы и методы

Анализ выдыхаемого воздуха проводили при помощи оптико-акустического лазерного газоанализатора ЛПА-1 (производство ЗАО «ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент», Новосибирск) [9, 10]. Принцип работы данного прибора основан на взаимодействии лазерного излучения с газообразными соединениями, содержащимися в выдыхаемом человеком воздухе [10, 11]. Такие газоанализаторы имеют высокую чувствительность, хорошее временное разрешение и достаточную селективность. Применение данного оборудования позволяет использовать непосредственно выдыхаемый воздух без дополнительной пробоподготовки [10–12].

Выдыхаемый человеком воздух содержит в своем составе большое количество разнообразных соединений, некоторые из которых до сих пор не идентифицированы. По этой причине в данном исследовании не проводилось выделение отдельных компонентов газовой смеси, а применялся обобщенный критерий оценки состояния здоровья человека, а именно расчет интегральных оценок (ИО) спектров поглощения выдыхаемого воздуха (СПВВ) [10, 12]. ИО СПВВ строятся по значениям коэффициентов поглощения на выбранных линиях длин волн излучения лазера и позволяют выявлять связи между особенностями выдыхаемого человеком воздуха и наличием или отсутствием той или иной болезни [13]. ИО СПВВ позволяют количественно оценить близость исследуемого объекта к заданному множеству объектов путем сопоставления с каждым объектом некоторого числа [13]. Заданное множество объектов — это референсная группа, а сам объект — это скан СПВВ. Расчет ИО СПВВ проводили в двух спектральных диапазонах, соответствующих ветвям 10Р и 10R генерации CO₂-лазера, обозначенных как первый и второй диапазоны соответственно. Для каждого из диапазонов находили значения ИО, обозначенные как ИО1 и ИО2 соответственно [10, 12].

В исследование включили 63 человека. Основная группа представлена 31 пациентом с ХОБЛ (все курильщики) и 16 пациентами с БА (курили 6). Контрольная группа представлена 16 некурящими здоровыми добровольцами. Расчет ИО СПВВ проводили в двух используемых диапазонах для каждого пациента основной группы относительно референсной группы, представленной здоровыми некурящими лицами.

Пробы выдыхаемого воздуха брали в одинаковых условиях, утром, натощак, до приема лекарственных препаратов. У каждого пациента для уменьшения случайной погрешности брали последовательно 3 пробы выдыхаемого воздуха, каждую из которых анализировали пятикратно. Таким образом, для каждого пациента получено 15 сканов СПВВ. На основании полученных сканов СПВВ проводили расчет ИО СПВВ в двух используемых диапазонах.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы Statistics for Windows версия 6,0 («StatSoft Inc», США). Значения ИО не подчиняются закону нормального распределения, поэтому результаты представляли в виде медианы (Me) и квартилей (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Достовер-

Сведения об авторах:

Букреева Екатерина Борисовна — д.м.н., зав. каф. внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России,

Кистнев Юрий Владимирович — д.ф.-м.н., проф., зав. лаб. биофотоники, заместитель проректора по научной работе НИ ТГУ, зав. каф. физики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, (3822)

Никифорова Ольга Юрьевна — к.ф.-м.н., с.н.с. лаб. атмосферной абсорбционной спектроскопии ИОА им. В.Е. Зуева СО РАН, nik@iao.ru

Контактная информация:

Буланова Анна Александровна — м.н.с. лаб. биофотоники НИ ТГУ anjuta107@gmail.com

Таблица 1. Сравнение ИО СПВВ некурящих здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ

Показатель	Некурящие здоровые лица		ХОБЛ		p
	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
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. Здесь и в табл. 2 n — число человек в группе.

Таблица 2. Сравнение ИО СПВВ здоровых некурящих лиц и пациентов с БА (курящих и некурящих)

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

Таблица 3. Пороговые значения ИО1 с указанием чувствительности, специфичности и точности

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

Примечание. ИО1 — ИО СПВВ в диапазоне, соответствующем ветви генерации CO₂-лазера 10P.

ность различий одноименных показателей между двумя независимыми группами оценивали с помощью непараметрического критерия U Манна—Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$ [14].

Для оценки информативности и разрешающей способности предлагаемого метода выполнен ROC-анализ, дающий возможность определять пороговые значения ИО, при которых выявляется максимальное число больных и минимальное число неверно диагностированных случаев. Значения чувствительности, специфичности и точности более 85% считали статистически приемлемыми [14].

Результаты

Результаты статистического анализа, где для каждой группы пациентов рассчитаны значения медианы и квартилей и даны результаты попарного сравнения групп пациентов с использованием критерия Манна—Уитни, представлены в табл. 1, 2.

Из табл. 1 видно, что статистически значимые различия между ИО СПВВ некурящих здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ получены в обоих диапазонах спектра. При этом по данным проведенных нами ранее исследований при включении в референсную группу курящих лиц, различия наблюдались только между значениями ИО в первом диапазоне спектра [12].

Результаты, представленные в табл. 2, показывают, что ИО СПВВ пациентов с БА, как курящих, так и некурящих, отличаются от ИО некурящих здоровых лиц в обоих диапазонах спектра. Таким образом, курение пациентов с БА не влияет на дифференциацию от здоровых лиц.

С целью оценки информативности метода выполнен ROC-анализ, данные которого представлены в табл. 3. Для расчетов использовали значения ИО в первом диапа-

зоне. Курящие и некурящие пациенты с БА объединены в одну группу.

Из табл. 3 видно, что после включения в референсную группу только некурящих здоровых добровольцев разделение их и пациентов с ХОБЛ составило 89% случаев. При включении в референсную группу здоровых, как курящих, так и некурящих лиц, разделение здоровых и пациентов с ХОБЛ при помощи анализа выдыхаемого воздуха возможно только в 70% случаев [12]. Разделение некурящих здоровых лиц и пациентов с БА возможно в 94% случаев, тогда как при включении в референсную группу здоровых лиц как курящих, так и некурящих точность метода уменьшается до 85% [12].

Обсуждение

Полученные данные относительно сравнения ИО СПВВ пациентов с ХОБЛ и некурящих здоровых лиц с учетом данных ранее проведенных нами исследований [12] свидетельствуют, что во втором используемом диапазоне регистрируются спектры соединений, образование которых связано с курением. Эти вещества входят в состав выдыхаемого воздуха как здоровых курильщиков, так и курящих пациентов с ХОБЛ, что согласуется с данными других исследователей [6].

Профиль ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с БА отличается от профиля выдыхаемого воздуха как курящих, так и некурящих здоровых лиц [6]. Полученные нами в этом исследовании результаты подтверждаются данными мировой литературы.

Анализ полученных результатов дал возможность считать пороговые значения ИО1, которые позволяют от-

личать некурящих здоровых лиц от пациентов с БА и ХОБЛ в 94 и 89% случаев соответственно (см. табл. 3).

Заключение

Таким образом, курение оказывает существенное влияние на состав выдыхаемого воздуха здоровых лиц, что необходимо учитывать при диагностике ХОБЛ и БА методом анализа выдыхаемого воздуха с применением оптико-

акустической спектроскопии. Использование референсной группы, сформированной из некурящих здоровых лиц, позволяет повысить точность при выявлении ХОБЛ и БА.

Работа выполнена в рамках гранта ФЦП (контракт №14.578.21.0082).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Хроническая обструктивная болезнь легких*. Под ред. А.Г. Чу-чалина. 2-е изд. М.: Атмосфера; 2011.
2. Willemse BW, Postma DS, Timens W, Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *European Respiratory Journal*. 2004;23(3):464-476. doi: 10.1183/09031936.04.00012704
3. Bush A. COPD: a pediatric disease. *COPD*. 2008;5(1):53-67. doi: 10.1080/15412550701815965
4. Filipiak W, Ruzsanyi V, Mochalski P, Filipiak A, Bajtarevic A, Ager C, Denz H, Hilbe W, Jamnig H, Hackl M, Dzien A, Amann A. Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants. *J Breath Res*. 2012;6(3): 10.1088/1752-7155/6/3/036008. Accessed April 4, 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3863686> doi: 10.1088/1752-7155/6/3/036008
5. Kaper J, Wagena EJ, Willemsen MC, Van Schayck CP. Reimbursement for smoking cessation treatment may double the abstinence rate: results of a randomized trial. *Addiction*. 2005;100(7):1012-1020. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01097.x
6. Fens N, Zwiderman AH, Van der Schee MP, de Nijs SB, Dijkers E, Roldaan AC, Cheung D, Bel EH, Sterk PJ. Exhaled Breath Profiling Enables Discrimination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1076-1082. doi: 10.1164/rccm.200906-0939OC
7. Basanta M, Ibrahim B, Dockry R, Douce D, Morris M, Singh D, Woodcock A, Fowler SJ. Exhaled volatile organic compounds for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2012;13(1):72. Accessed April 4, 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514190>
8. Fens N, Van der Schee MP, Brinkman P, Sterk PJ. Exhaled breath analysis by electronic nose in airways disease. Established issues and key questions. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(7):705-715. doi:10.1111/cea.12052
9. Степанов Е.В. Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха. *Труды Института общей физики им. А.М. Прохорова*. 2005;61:5-47. Ссылка активна на 04.04.2016. Доступно по: http://www.gpi.ru/trudiof/Vol_61/1_stepanov.pdf
10. Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю. Диагностика хронической обструктивной болезни легких с помощью оптико-акустического газоанализа. *Пульмонология*. 2015;(1):45-49.
11. Агеев Б.Г., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю., Никотин Е.С., Никитина Г.С., Фокин В.А. Применение интегральной оценки состояния объекта для анализа выдыхаемого воздуха и диагностики заболеваний человека. *Оптика атмосферы и океана*. 2010;23(07):570-579.
12. Bukreeva EB, Bulanova AA, Kistenev YV, Nikiforova OY. Diagnostics of bronchopulmonary diseases by Mahalanobis distance based absorption spectrum analysis of exhaled air. *Front Optoelectron*. 2015;8(2):183-186. doi: 10.1007/s12200-015-0498-7
13. Фокин А.В. *Модель согласования биомедицинских данных и комплекс программ для интегральной оценки состояния биосистем*: Автореф. дис. ... д-ра техн. наук. Томск; 2009. Ссылка активна на 04.04.2016. Доступно по ссылке: <http://sun.tsu.ru/mminfo/000372857/000372857.pdf>
14. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ. Statistic*. М.: Медиа Сфера; 2002.

Поступила 22.05.2016