

# Оценка проб выдыхаемого воздуха методом лазерной оптико-акустической спектроскопии у больных туберкулезом легких

Агеев Б.Г.<sup>1</sup>, Кистенёв Ю.В.<sup>2</sup>, Некрасов Е.В.<sup>2</sup>, Никифорова О.Ю.<sup>1</sup>,  
Никотин Е.С.<sup>2</sup>, Никотина Г.С.<sup>3</sup>, Пономарёв Ю.Н.<sup>1</sup>, Уразова О.И.<sup>2</sup>,  
Филинюк О.В.<sup>2</sup>, Фокин В.А.<sup>2</sup>, Янова Г.В.<sup>4</sup>

## Estimate of expired air samples of patients with the pulmonary tuberculosis using laser photoacoustic spectroscopy technique

Ageyev B.G., Kistenyov Yu.V., Nekrasov Ye.V., Nikiforova O.Yu., Nikotin Ye.S.,  
Nikotina G.S., Ponomaryov Yu.N., Urazova O.I., Filinyuk O.V., Fokin V.A.,  
Yanova G.V.

<sup>1</sup> Институт оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН, г. Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>3</sup> ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск

<sup>4</sup> ОГБУЗ «Томская областная клиническая туберкулезная больница», г. Томск

© Агеев Б.Г., Кистенёв Ю.В., Некрасов Е.В. и др.

Методом лазерной оптико-акустической спектроскопии были получены спектры поглощения проб выдыхаемого воздуха 108 здоровых доноров, 28 пациентов с туберкулезом легких и 56 пациентов с другими заболеваниями. Проведенный анализ показал, что во многих случаях по результатам обработки спектров проб выдыхаемого воздуха можно установить наличие или отсутствие у пациента туберкулеза легких.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, выдыхаемый воздух, интегральная оценка состояния объекта, оптико-акустическая спектроскопия, многоволновой CO<sub>2</sub>-лазер.

Absorption spectra of breath air for 108 healthy persons, 28 patients with pulmonary tuberculosis and 56 patients with many a diseases were recorded using laser photoacoustic technique. It was ascertained that, as the breath air analysis result, pulmonary tuberculosis can be diagnosed.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, expired air, integral estimation of state, photoacoustic spectroscopy, multiwave CO<sub>2</sub> laser.

УДК 616.24-002.5-073.584

## Введение

Своевременное и достоверное выявление больных туберкулезом легких является важным звеном в системе борьбы с этим заболеванием, в предупреждении его распространения, особенно в регионах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией. Вместе с тем проблема диагностики туберкулеза органов дыхания на ранних стадиях заболевания, несмотря на вне-

дрение новых и усовершенствование уже имеющихся методов, остается нерешенной. По-прежнему велика доля поздней верификации заболевания на терминальных стадиях патологического процесса (казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный туберкулез) [5, 8]. Это объясняется прежде всего тем, что основным недостатком традиционных методов диагностики туберкулеза является длительность их проведения. Кроме того, применение микроскопии мазка мокроты и

бактериологического исследования неэффективно при абациллярных формах туберкулеза, рентгенологический метод не дает однозначных результатов при отсутствии выраженных морфологических изменений органов дыхания, кожная проба (реакция Манту) недостаточно специфична, особенно в регионах с массовой вакцинацией BCG. В этой связи разработка альтернативных способов ранней дифференциальной экспресс-диагностики туберкулеза представляется актуальной.

В настоящее время все более широкое распространение получает неинвазивная диагностика инфекционных и неинфекционных заболеваний, в частности по исследованию проб выдыхаемого воздуха [1, 7]. Оптико-акустический метод, один из методов лазерной спектроскопии исследования газовых образцов, обладает высокой чувствительностью и позволяет использовать небольшие объемы газовых проб. Кроме того, разработаны простые в использовании и относительно недорогие варианты портативных оптико-акустических газоанализаторов. В этой связи представляет интерес поиск технологий оптико-акустического исследования проб выдыхаемого воздуха и интерпретации полученных данных, пригодных для медицинской диагностики, особенно во фтизиатрии.

Цель работы — продемонстрировать возможность диагностики туберкулеза легких по значениям интегральных оценок состояния объекта [4], полученным при анализе сканов спектров поглощения проб выдыхаемого воздуха на линиях генерации CO<sub>2</sub>-лазера в области 10 мкм.

## **Материал и методы**

Для анализа использовались газовые пробы выдыхаемого человеком воздуха без селекции газовых компонентов.

Основную группу составили 28 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в Томской областной клинической туберкулезной больнице. Забор проб выдыхаемого воздуха производился в лабораторном помещении, оборудованном вытяжной системой вентиляции. Сопутствующие заболевания у пациентов на момент эксперимента были в стадии ремиссии. Группу сравнения составили пациенты с различными соматическими заболеваниями, находившиеся на лечении в областной клинической больнице

и 3-й городской больнице г. Томска: 10 — с бронхиальной астмой, 11 — с ишемической болезнью сердца (ИБС), 12 — с внебольничной пневмонией, 16 — с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 3 — с язвенной болезнью желудка, 4 — с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Контрольный забор проб выдыхаемого воздуха проводился у здоровых доноров (студентов Сибирского государственного медицинского университета (117 проб)).

Сканы спектров поглощения проб выдыхаемого воздуха регистрировались с помощью лазерного оптико-акустического газоанализатора ПЛА-1 (Россия) [2, 3], принцип действия которого основан на оптико-акустическом эффекте, возникающем при поглощении исследуемой газовой пробой излучения лазера. Используемый в ПЛА волноводный CO<sub>2</sub>-лазер испускает оптическое излучение на 61 линии основного изотопа молекулы углекислого газа (<sup>12</sup>C<sup>16</sup>O<sub>2</sub>). Результатом исследования пробы выдыхаемого воздуха является файл с записью спектра поглощения пробы на длинах волн излучения лазера — скан спектра.

Отбор проб выдыхаемого воздуха у пациентов с туберкулезом легких проводился в стерильную пробирку. Забор воздуха из пробирок осуществлялся при помощи иглы, соединенной с пробоотборником газоанализатора. Для каждой пробы было зарегистрировано по 10 сканов спектра поглощения на линиях генерации CO<sub>2</sub>-лазера.

Для сбора проб выдыхаемого воздуха у пациентов с другими заболеваниями и у здоровых лиц применялся калибровочный газовый шприц от серийного спирометра объемом 1 л. Регистрация скана спектра поглощения проводилась непосредственно сразу после забора пробы. Для каждой пробы было зарегистрировано по одному скану спектра поглощения.

Для анализа полученных спектров поглощения проб выдыхаемого воздуха использовался метод, основанный на вычислении интегральной оценки состояния объекта. Интегральная оценка состояния заключается в сопоставлении с каждым объектом некоторого числа, позволяющего количественно оценить близость состояния данного объекта к состоянию эталонного (референтного) множества объектов.

Для интегральной оценки спектра поглощения пробы использовался следующий подход [4].

Пусть эталонное (референтное) и оцениваемое состояния биосистемы  $S_0$  и  $S$  представлены наборами значений признаков  $\{\mathbf{b}_j | j \in ON_{S_0}\}$  и  $\{\mathbf{b}_i | i \in ON_S\}$  соответственно.

При выборе меры близости требуется учитывать конфигурацию области, занимаемой референтным состоянием, расположение оцениваемого объекта относительно нее в пространстве признаков, а также взаимное расположение объектов, соответствующих референтному состоянию.

С учетом этих условий интегральная оценка близости объекта со значениями признаков  $\mathbf{b}_i \in S$  к эталону состояния  $S_0$  может быть определена следующим образом:

$$I_{S_0}(\mathbf{b}_i) = \frac{d(\mathbf{b}_i, S_0)}{D_{S_0}}, \quad (1)$$

где  $d(\mathbf{b}_i, S_0)$  — некоторая мера близости значений признаков  $\mathbf{b}_i$  исследуемого объекта к множеству  $S_0$ ;  $D_{S_0}$  — мера компактности области, занимаемой в пространстве признаков объектами, относящимися к состоянию  $S_0$ .

Нормирование на величину  $D_{S_0}$  позволяет учесть вклад в получаемую оценку как конфигурации области  $S_0$ , так и взаимного расположения объектов в ней. Это означает, что величина интегральной оценки тем больше, чем более компактной является область, занимаемая объектами референтной выборки в пространстве признаков, и чем дальше от этой области расположен исследуемый объект.

Вычисление интегральных оценок осуществлялось с помощью пакета программ StatSys [6].

Для каждого скана спектра поглощения пробы выдыхаемого воздуха пациента вычислялись значения интегральной оценки для двух диапазонов частот, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO<sub>2</sub>-лазера.

## Результаты и обсуждение

Для зарегистрированных сканов спектров поглощения проб выдыхаемого воздуха были получены значения их интегральных оценок (ИО) — ИО1 и ИО2, рассчитанные по формуле (1) для двух диапазонов частот, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO<sub>2</sub>-лазера.

Для контроля работоспособности метода сканы спектров поглощения пациентов с туберкулезом легких были разбиты на две группы. 220 сканов спектров,

ответственно, где  $N_{S_0}$  и  $N_S$  — количество объектов, представляющих референтное и оцениваемое состояния.

полученных для 22 пациентов с очаговым (1), инфильтративным (16) и диссеминированным (5) туберкулезом легких, составили референтную выборку. Сканы спектров остальных 6 пациентов, страдающих туберкулезом легких, вошли в группу сравнения наряду со сканами спектров пациентов с другими заболеваниями и здоровых лиц.

Для каждого скана спектра из референтной группы и группы сравнения были вычислены значения ИО1 и ИО2. Затем для каждого пациента с туберкулезом легких были рассчитаны средние (по 10 реализациям) значения и стандартные отклонения интегральных оценок.

Для пациентов с другими заболеваниями и для здоровых лиц было зарегистрировано по одному скану, поэтому для них статистическая обработка не проводилась.

Значения интегральных оценок для пациентов с туберкулезом легких оказались невелики независимо от того, входили они в референтную группу или нет, в отличие от пациентов с другими заболеваниями и здоровых лиц. Результаты расчетов представлены на рис. 1 и 2.

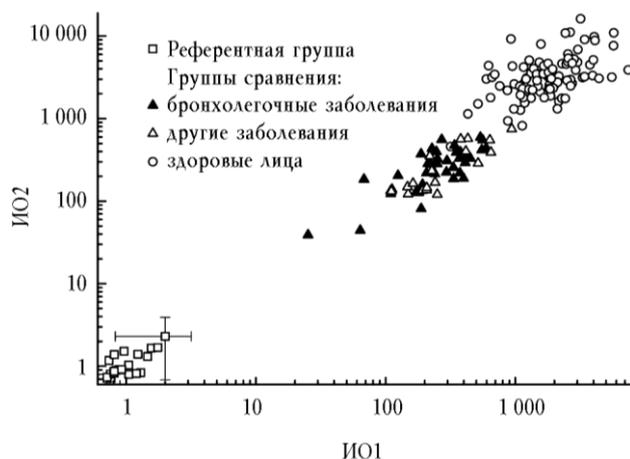


Рис. 1. Результаты вычисления интегральных оценок для пациентов с туберкулезом легких, бронхолегочными и другими заболеваниями и у здоровых лиц. Референтная выборка — сканы спектров выдыхаемого воздуха у 22 пациентов с очаговой, инфильтративной и диссеминированной формами туберкулеза легких

На рис. 1 представлены значения ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха для пациентов с раз-

личными формами туберкулеза легких, сканы спектров которых вошли в референтную выборку, а также для пациентов из группы сравнения как с бронхолегочными (бронхиальная астма, пневмония, ХОБЛ), так и другими заболеваниями (ИБС, язва желудка или ДПК) и здоровых лиц. Для наглядности на рисунках показано стандартное отклонение лишь у одной точки из референтной выборки, для которой оно оказалось наибольшим. Точки, соответствующие референтной выборке — заболеванию туберкулезом легких, и точки, соответствующие другим заболеваниям и здоровым лицам, заметно разделяются (рис. 1).

На рис. 2 представлены значения интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха для пациентов с туберкулезом легких как из референтной группы, так и из группы сравнения, и для пациентов с бронхолегочными заболеваниями, вошедшими в группу сравнения.

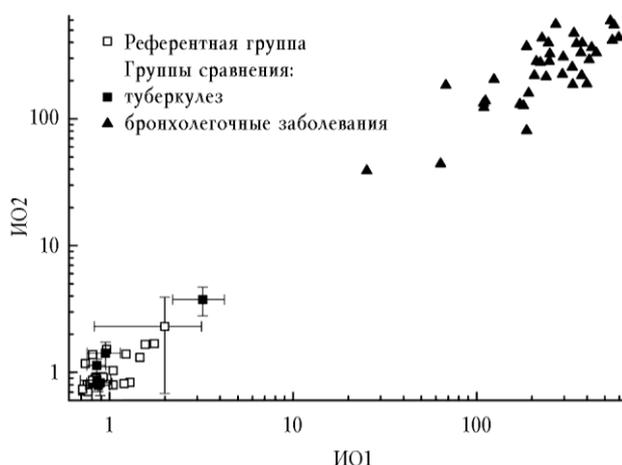


Рис. 2. Результаты вычисления интегральных оценок для пациентов с туберкулезом легких и с бронхолегочными заболеваниями. Референтная выборка — сканы спектров выдыхаемого воздуха у 22 пациентов с очаговой, инфильтративной и диссеминированной формами туберкулеза легких

Из рисунков следует, что по значениям интегральной оценки можно установить наличие у пациента заболевания, соответствующего референтной выборке, — туберкулеза легких. Так, точки, соответствующие пациентам с туберкулезом легких (как вошедшим, так и не вошедшим в референтную выборку), расположены ближе к началу координат и заметно дистанцируются от точек, соответствующих пациентам с другими заболеваниями. Это иллюстрируют данные, полученные для 6 пациентов, сканы

спектров которых не вошли в референтную выборку. Данные для большинства из них оказались в центре «облака» точек, соответствующих референтной выборке.

Возможны ситуации, когда с учетом разброса данных, соответствующих референтной выборке и анализируемому образцу выдыхаемого воздуха, невозможно будет утверждать, близок ли анализируемый образец к референтной выборке или нет. В таких случаях для установления диагноза потребуется дополнительное микробиологическое исследование. Вместе с тем проведенные расчеты показывают, что во многих случаях можно судить о наличии или отсутствии у обследуемого пациента заболевания, соответствующего референтной выборке, — туберкулеза легких.

## Заключение

Анализ сканов спектров поглощения проб выдыхаемого человеком воздуха позволяет предположить, имеется ли у пациента туберкулез легких или нет. В перспективе это может быть основанием не только для своевременного направления больного на обследование с применением традиционных методов диагностики туберкулеза легких с целью подтверждения диагноза, но и (в ходе дальнейшего накопления материала и валидации результатов) применения спектрального анализа выдыхаемого воздуха в качестве самостоятельного способа экспресс-диагностики туберкулеза легких и дифференциальной его диагностики с заболеваниями, имеющими схожие клиничко-рентгенологические проявления.

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (гранты № 09-02-99038 p\_офи, №11-02-98005-p\_сибирь\_a), ФЦП (ГК № 02.740.11.0083, 16.522.11.2001).*

## Литература

1. Бинги В.Н., Степанов Е.В., Чучалин А.Г. и др. Высокочувствительный анализ NO, NH<sub>3</sub> и CH<sub>4</sub> в выдыхаемом воздухе с помощью перестраиваемых диодных лазеров // Тр. Ин-та общей физики им. А.М. Прохорова. 2005. Т. 61. С. 189—204.
2. Внутривибраторный лазерный оптико-акустический сенсор ИЛРА-1. Паспорт. Техническое описание: руководство по эксплуатации. ЗАО «ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент». Новосибирск.
3. Карапузиков А.И., Шерстов И.В., Агеев Б.Г. и др. Ла-

*Агеев Б.Г., Кистенёв Ю.В., Некрасов Е.В. и др. Оценка проб выдыхаемого воздуха методом лазерной оптико-акустической...*

- зерные сенсоры-газоанализаторы на основе интеллектуальных волноводных CO<sub>2</sub>-лазеров и резонансных оптико-акустических детекторов и их приложения // Оптика атмосферы и океана. 2007. Т. 20, № 5. С. 453—458.
4. Карась С.И., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю. и др. Нелинейный анализ медико-биологических данных. Томск: Изд-во Том. политехн. ун-та, 2006. 126 с.
5. Перельман М.И. Туберкулез в Российской Федерации // Материалы 2-го Всерос. нац. конгр. по лучевой диагностике и терапии. М., 2008. С. 7—8.
6. Свидетельство № 2006614010 РФ. Программа для ЭВМ StatSys / В.А. Фокин, И.С. Хакимов, О.Ю. Никифорова. Заявка № 2006613281; Заявлено 29.09.2006; Опубл. 22.11.2006.
7. Щербакова Н.В., Начаров П.В., Янов Ю.К. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха в диагностике заболеваний // Рос. оториноларингология. 2005. № 4 (17). С. 126—132.
8. <http://www.medichelp.ru/posts/view/6586>

Поступила в редакцию 19.01.2012 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

**Сведения об авторах**

*Б.Г. Агеев* — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник ИОА им. В.Е. Зуева СО РАН (г. Томск).

*Ю.В. Кистенёв* — д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой физики СибГМУ (г. Томск).

*Е.В. Некрасов* — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

*О.Ю. Никифорова* — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник ИОА им. В.Е. Зуева СО РАН (г. Томск).

*Е.С. Никотин* — инженер-программист учебного управления СибГМУ (г. Томск).

*Г.С. Никотина* — врач-рентгенолог ОГБУЗ «ТОКТБ» (г. Томск).

*Ю.Н. Пономарёв* — д-р физ.-мат. наук, профессор, зам. директора по НР ИОА им. В.Е. Зуева СО РАН (г. Томск).

*О.И. Уразова* — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

*О.В. Филинюк* — д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

*В.А. Фокин* — д-р техн. наук, профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ (г. Томск).

*Г.В. Янова* — канд. мед. наук, главный врач ОГБУЗ «ТОКТБ» (г. Томск).

**Для корреспонденции**

*Никифорова Ольга Юрьевна*, тел. 8-961-095-9408; e-mail: nik@iao.ru