

Использование метода лазерной спектроскопии в оценке эффективности терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

Краснобаева Л.А.¹, Селиванова П.А.¹, Старовойтова Е.А.¹, Куликов Е.С.¹, Кириллова Н.А.¹, Кистенёв Ю.В.¹, Огородова Л.М.¹, Никифорова О.Ю.², Фокин В.А.¹, Мочула А.В.¹, Мочула О.В.¹

Using the method of laser spectroscopy in the evaluation of the therapy effectiveness in patients with severe bronchial asthma

Krasnobayeva L.A., Selivanova P.A., Starovoitova Ye.A., Kulikov Ye.S., Kirillova N.A., Kistenyov Yu.V., Ogorodova L.M., Nikiforova O.Yu., Fokin V.A., Mochula A.V., Mochula O.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Институт оптики атмосферы СО РАН, г. Томск

© Краснобаева Л.А., Селиванова П.А., Старовойтова Е.А. и др.

В связи с несовершенством существующих методов оценки активности воспаления в дыхательных путях рассмотрены возможности использования для этой цели анализа выдыхаемого пациентом воздуха методом лазерной оптико-акустической спектроскопии. Показано, что данный метод позволяет также оценить эффективность базисной терапии у пациентов с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тяжелая астма, неконтролируемая астма, выдыхаемый воздух, лазерная спектроскопия.

Because of the shortcomings of existing methods of assessment of inflammation activity in the airways, the method of laser optic-acoustic spectroscopy of patients expired air considered using for this purpose. This method can be used to indirectly evaluate the activity of inflammation in the airways and as an additional criterion for the effectiveness of basic treatment in patients with asthma.

Key words: bronchial asthma, severe asthma, uncontrolled asthma, expired air, laser spectroscopy.

УДК 616.248-039.3-08-035-073.584-036.8

Введение

Согласно современным рекомендательным документам целью терапии бронхиальной астмы (БА) является достижение контроля над заболеванием [2, 3, 7, 12].

В качестве клинического инструмента определения контроля выступает ежегодно пересматриваемый документ GINA [12]. Для оценки степени контроля согласно критериям GINA необходимо изучение показателей функции внешнего дыхания (ФВД), которая может быть выполнена только в медицинском учреждении. Помимо клинических инструментов разработа-

ны валидизированные вопросники для оценки контроля над клиническими проявлениями БА в реальной практике без учета показателей ФВД, а также для использования пациентами с целью самооценки состояния в рамках плана лечения, разработанного в сотрудничестве с врачом.

Одним из последних адаптированных инструментов является АСТ (Asthma Control Test) — тест по контролю над астмой. Проведенные исследования показали, что АСТ является чувствительным и надежным инструментом оценки эффективности лечения больных с позиции полного контроля над заболеванием [1] и в

отличие от других инструментов наиболее оптимальный для применения в реальной клинической практике.

Проведенные в последние годы широкомасштабные эпидемиологические исследования БА различной степени тяжести в Европе (AIRE), Америке (AIA), Азиатско-Тихоокеанском регионе (AIRIAP) выявили наличие контроля заболевания по критериям GINA в среднем только в 5% случаев [8—10, 15]. По результатам исследования НАБАТ, в России выявлена высокая распространенность терапевтически резистентных форм БА (63%) среди тяжелых больных [7].

Принципиальным отличием неконтролируемой, сложно поддающейся терапии астмы считается более выраженное воспаление воздухоносных путей с массивной нейтрофильной и эозинофильной инфильтрацией тканей, приводящее к достоверно более тяжелому клиническому течению болезни [4]. Эти данные позволяют предположить наличие при астме ассоциации между формированием терапевтической резистентности и интенсивностью воспалительного процесса в бронхах.

В последние годы, по данным литературы, активно изучаются возможности использования неинвазивных методов оценки активности воспаления в дыхательных путях, основанные на исследовании состава выдыхаемого воздуха [13, 14]. Одним из наиболее перспективных способов определения спектрального состава выдыхаемого воздуха является лазерный оптико-акустический (ОА) метод [5]. К достоинствам лазерного ОА-метода относятся высокое спектральное разрешение, высокая чувствительность по показателю поглощения, отсутствие сигнала, если спектральная линия излучения находится вне линий поглощения исследуемой газовой смеси, малый объем требуемого образца газа.

Материал и методы

Согласно разработанному и утвержденному локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) протоколу выполнялось проспективное интервенционное исследование с продолжительностью лечебного периода 6 мес. В исследование были включены 40 пациентов с тяжелой БА в возрасте от 18 до 70 лет, средний возраст составил 49,3 (45,2—53,4) года, женщин среди обследованных больных было 31 (77,5%). Средний стаж болезни составлял 13,2 (10,3—16,1) года, возраст манифестации симптомов 30,7 (25,2—36,2) года. В качестве триггеров, провоцирующих симптомы астмы, большинство паци-

ентов отметили физическую нагрузку, контакт с холодным воздухом и резкими запахами.

В исследование были включены пациенты, не достигшие контроля над БА по критериям GINA (2006) на фоне получаемой базисной терапии. На момент включения пациентам была назначена адекватная степени тяжести заболевания терапия согласно рекомендациям GINA (2006) — комбинация флутиказона пропионата (ФП) и сальметерола в дозе 1 000 мкг/сут по ФП.

Все пациенты в ходе исследования посещали клинику трижды. Исходно, через 12 и 24 нед лечения всем пациентам проводилось спирометрическое исследование (на аппарате MasterScore фирмы Jaeger (Германия), условия теста соответствовали критериям ATS Standardization of Spirometry, 1995) [11]. В течение всего лечебного периода больные заполняли дневник самоконтроля, где фиксировали количество дневных и ночных симптомов астмы, потребность в ингаляциях короткодействующих β_2 -агонистов (препарат скорой помощи), ежедневные значения пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеряемой утром и вечером при помощи пикфлоуметра. Эффективность проводимой терапии оценивалась с использованием критериев полного и частичного контроля БА по GINA (2006) [12].

Материалом для лазерной оптико-акустической спектроскопии был выдыхаемый воздух больных тяжелой БА. Забор пробы выдыхаемого воздуха осуществлялся в стерильную пробирку. В дальнейшем из пробирок с полученным материалом осуществлялся отбор воздуха при помощи иглы, соединенной с пробоотборником внутрирезонаторного лазерного оптико-акустического лазерного газоанализатора LGA, составлявшего приборную часть исследования.

Газоанализатор позволяет исследовать состав газовых смесей биологического происхождения в калибровочном объеме в режиме прокачки и определять в газовой смеси газовых примесей, имеющих полосы поглощения в спектральном диапазоне длин волн 9,2—10,8 мкм. Принцип действия газоанализатора основан на оптико-акустическом эффекте, возникающем в результате поглощения газами лазерного излучения. Для оценки спектров выдыхаемого воздуха больных дополнительно использовался метод интегральной оценки состояния [6], представляющий собой целевой выбор из некоторого множества альтер-

натив, которые соответствуют эмпирически идентифицированным состояниям биосистемы.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ Statistica 8.0 for Windows. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли *U*-критерий Манна—Уитни, в связанных — критерий Фридмана. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные в виде медианы *Me* и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Большинство (90%) больных имели два и более провоцирующих фактора. По данным медицинской документации, кожное аллергологическое тестирование было проведено у 32 (80%) пациентов с тяжелой БА. Из них положительные результаты кожных аллергопроб зарегистрированы у 27 (84,4%) больных. На первом месте по распространенности находилась бытовая сенсibilизация (22 человека, 81,5%), у 2 (7,4%) больных наблюдалась грибковая сенсibilизация. Поливалентная сенсibilизация отмечалась у 19 (70%) тяжелых пациентов с положительными результатами кожного аллерготестирования.

Всем пациентам, включенным в исследование, была назначена комбинация длительно действующего ингаляционного β_2 -агониста и ингаляционного кортикостероида (сальметерол/ФП) в дозе 1 000 мкг/сут по ФП. На фоне проводимой противовоспалительной терапии зарегистрировано снижение количества дневных и ночных симптомов, а также уменьшение частоты использования β_2 -агонистов короткого действия. Наблюдалось увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и ПСВ на фоне лечения.

На каждом визите оценивался уровень контроля над заболеванием по критериям GINA (2006) [12]. В рамках данного исследования пациенты с частично контролируемым течением БА расценивались как контролируемые. За время наблюдения (24 нед) из исследования выбыли четыре пациента, трое — в связи с низкой комплаентностью и один по личным причинам. Таким образом, на момент окончания исследования общее количество обследованных составило 36 человек.

В соответствии с критериями контроля по GINA среди пациентов с тяжелой БА после 12 нед терапии контроля над заболеванием достигли 15 (37,5%) паци-

ентов из 40 включенных в исследование, к моменту окончания исследования (визит 3, 24 нед терапии) контроля достигли 19 (52,8%) пациентов из 36 больных, завершивших исследование.

Таким образом, по окончании 24-недельного лечебного периода больные тяжелой БА были разделены на две группы в зависимости от ответа на базисную терапию. Пациенты, достигшие критериев контроля и частичного контроля (19 человек, 52,8%), составили группу терапевтически чувствительной астмы. Течение БА у остальных 17 (47,2%) обследованных характеризовалось неполным ответом на лечение (либо его отсутствием). Эти пациенты составили группу терапевтически резистентной астмы.

Ретроспективный анализ исходных параметров групп тяжелой БА в зависимости от достижения критериев контроля к моменту окончания 24-недельного лечебного периода показал, что обследуемые пациенты статистически значимо не отличались по возрасту (средний возраст в группе тяжелой терапевтически чувствительной астмы составил 48,21 года, 95%-й ДИ 42,02—54,40; в группе тяжелой терапевтически резистентной астмы 50,81 года, 95%-й ДИ 44,24—57,38).

Выполнен сравнительный анализ исходных клинических показателей заболевания у пациентов тяжелой БА в зависимости от чувствительности к терапии (таблица). Стаж заболевания был статистически значимо больше у пациентов с терапевтически резистентной БА — 19,31 года, 95%-й ДИ 15,53—23,09 — в сравнении с терапевтически чувствительной астмой (7,47 (4,60—10,34); $p < 0,001$). Количество дневных симптомов и вызовов скорой медицинской помощи также было исходно выше у пациентов с терапевтически резистентной астмой.

При анализе параметров функции внешнего дыхания выявлено, что терапевтически резистентное течение тяжелой астмы сопровождалось исходно меньшими значениями ОФВ₁, МОС_{25–75} функции внешнего дыхания в отличие от показателей у пациентов с тяжелой чувствительной к терапии БА. Средние значения исследованных показателей функции легких при различной чувствительности к базисной терапии больных тяжелой БА отражены в таблице.

Результаты валидизированного АСТ показали, что в целом все больные тяжелой БА расценили свое состояние как «отсутствие контроля над заболеванием» (13,85 (12,69—15,01)), пациенты группы тяжелой терапевтиче-

ски чувствительной астмы исходно имели более высокие показатели АСТ (15,47 (13,91—17,03)) в сравнении

с терапевтически резистентными больными (12,69 (10,88—14,51); $p = 0,035$).

Сравнительная клиничко-функциональная характеристика тяжелой терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной БА (Ме (95%-й ДИ))

Показатель	Терапевтически чувствительная БА (19 человек)	Терапевтически резистентная БА (17 человек)
Стаж болезни, лет	7,47 (4,60—10,34)	19,31 (15,53—23,09)*
Возраст манифестации болезни, лет	36,26 (28,03—44,50)	24,00 (15,50—32,50)
Дневные симптомы ¹	1,68 (1,19—2,16)	3,17 (2,41—3,94)*
Ночные симптомы ¹	0,32 (0,16—0,49)	0,71 (0,28—1,15)
Обращения к врачу / год	4,05 (1,48—6,63)	2,19 (0,47—3,91)
Госпитализации / год	0,32 (0,04—0,60)	0,25 (–0,05—0,56)
Вызовы СМП / год	0,79 (–0,56—2,14)	2,50 (–0,47—5,47)
ОФВ ₁ , %	73,28 (65,16—81,41)	61,41 (56,75—66,07)
ПСВ, %	77,82 (65,94—89,69)	69,88 (63,82—75,94)
ФЖЕЛ, %	91,82 (84,05—99,61)	85,76 (78,08—93,43)
АСТ, балл	15,47 (13,91—17,03)	12,69 (10,88—14,51)*

¹ Оценка симптомов астмы проведена по 5-балльной шкале, рассчитывалось среднее количество симптомов в день по данным за последнюю неделю.

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями терапевтически чувствительной БА.

Динамика основных клиничко-функциональных показателей в зависимости от чувствительности к базисной терапии представлена на рис. 1. На фоне проводимой противовоспалительной терапии отмечена положительная динамика клиничко-функциональных показателей как в группе терапевтически резистентной, так и чувствительной к терапии астмы. Зарегистрировано снижение количества дневных и ночных симптомов, наблюдалось увеличение ОФВ₁ и ПСВ на фоне лечения.

резистентной БА: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями терапевтически чувствительной астмой; # — $p < 0,05$ по сравнению с показателями визита 1

телями визита 1

Отличительной особенностью группы пациентов с тяжелой чувствительной к терапии астмой было статистически значимое улучшение основных клиничко-функциональных показателей уже к моменту 2-го визита (спустя 12 нед от начала базисной противовоспалительной терапии в объеме, соответствующем степени тяжести БА по рекомендациям GINA (2006)) и сохранение положительной динамики на фоне продолжающейся терапии к окончанию исследования. Так, показатели количества дневных и ночных симптомов, оцениваемые по дневнику самоконтроля, к моменту 3-го визита, спустя 24 нед от начала терапии, были статистически ниже исходного уровня, а основные изучаемые функциональные параметры проходимости бронхов (по данным выполнения спирометрии) достоверно повысились на фоне проводимой терапии. По результатам заполнения валидизированного опросника АСТ, практически все пациенты группы терапевтически чувствительной БА оценили контроль над заболеванием как хороший (более 20 баллов по результатам АСТ: 22,07 (19,92—24,22) балла).

Пациенты, отличавшиеся отсутствием ответа на терапию, сформировали группу терапевтически резистентной астмы. Для них был характерен незначительный начальный положительный эффект от проводимой терапии. Так, к моменту 2-го визита статистически значимо улучшились такие показатели, как

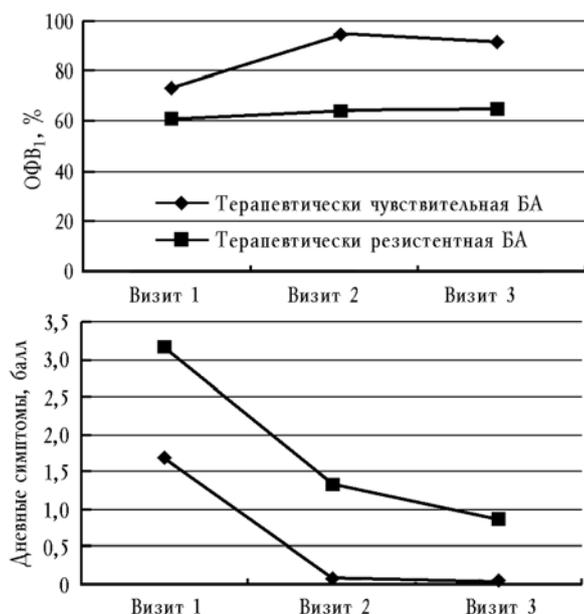


Рис. 1. Динамика показателей ОФВ₁ и количества дневных симптомов (проведена по 5-балльной шкале, рассчитывалось среднее количество симптомов в день по данным за последнюю неделю) больных тяжелой терапевтически чувствительной и терапевтически

количество дневных симптомов и $ОФВ_1$, однако в дальнейшем данная положительная динамика практически отсутствовала и к моменту окончания исследования (3-й визит) статистически значимые отличия от исходных показателей наблюдались только по количеству дневных симптомов, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и оценке уровня контроля над БА по результатам заполнения АСТ (15,38 (12,38—18,37) балла), показатель которого, однако, не достигал уровня хорошо контролируемой астмы.

На рис. 2 представлены спектры поглощений выдыхаемого воздуха для пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА.

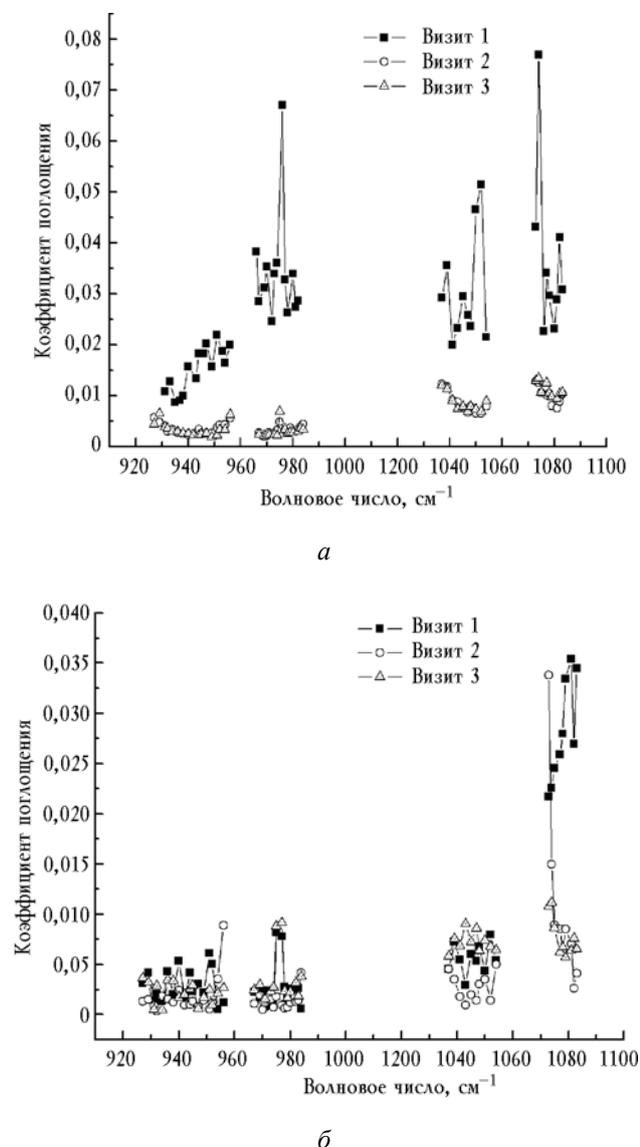


Рис. 2. Спектры поглощения выдыхаемого воздуха пациентов, достигших (а) и не достигших контроля (б), на 1—3-м визитах

Сравнительный анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха показал, что у пациентов, достигших контроля над заболеванием, наблюдаются качественные изменения указанных спектров поглощения на фоне проводимого лечения, в то время как у больных, не достигших контроля над заболеванием, спектры поглощения остаются неизменными, несмотря на назначаемую терапию. Полученные результаты могут быть отражением эффективного подавления воспаления в бронхолегочной системе под действием базисной противовоспалительной терапии у пациентов, достигших контроля над БА.

Заключение

В проведенном исследовании у пациентов с тяжелой БА по всем оцениваемым параметрам наблюдалась положительная динамика к моменту окончания исследования. Критериев контролируемой астмы к 3-му визиту (24 нед терапии) достигли 19 (52,8%) человек из 36 завершивших исследование. Группа терапевтически резистентной астмы отличалась в целом отсутствием эффекта от проводимой терапии (по оцениваемым клинико-функциональным параметрам). Анализ исходной характеристики тяжелых больных в зависимости от чувствительности к терапии показал, что группа терапевтически резистентной астмы статистически значимо отличалась большим стажем болезни, большим количеством дневных симптомов, худшими показателями функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$, ПСВ). Также терапевтически резистентные больные БА исходно хуже оценили свой контроль над болезнью по результатам заполнения АСТ по сравнению с чувствительными к терапии тяжелыми больными. Анализ данных лазерной спектроскопии демонстрирует качественные различия в спектре поглощения выдыхаемого воздуха у пациентов, достигших контроля над заболеванием, в сравнении с пациентами, у которых отсутствует такой контроль. Данный факт может быть обусловлен изменением состава выдыхаемого воздуха вследствие подавления активности воспаления в дыхательных путях при контролируемом течении заболевания. Использованный метод интегральной оценки спектров поглощения выдыхаемого воздуха также подтверждает значительные различия пациентов по характеристикам состава выдыхаемого

воздуха в зависимости от ответа на базисную терапию (рис. 3). Таким образом, метод лазерной спектроскопии может быть использован для косвенной оценки активности воспаления в дыхательных путях и как дополнительный критерий эффективности базисной терапии у пациентов с бронхиальной астмой.



Рис. 3. Спектры поглощений выдыхаемого воздуха обследуемых пациентов по данным интегральной оценки

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке ФЦП г/к № П1208, ФЦП г/к № 02.740.11.0083, ФЦП г/к № 02.740.11.0716.

Литература

1. Белевский А.С., Княжеская Н.П., Новиков Ю.К. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы с помощью АСТ-теста // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007. № 1. С. 43—47.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2006. 106 с.
3. Ильина Н.И., Ханова Ф.М., Червинская Т.А. Серетид: достижение контроля бронхиальной астмы и улучшение качества жизни пациентов // Пульмонология. 2002. № 4. С. 58—65.
4. Кобякова О.С. Клинико-патогенетическая характеристика и базисная терапия тяжелой неконтролируемой

- астмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2005. 46 с.
5. Применение методов лазерной спектроскопии и нелинейного анализа для исследования медико-биологических объектов / под ред. Ю.В. Кистенева. Томск: Изд-во ТПУ, 2007. 286 с.
6. Фокин В.А. Критерий оценки состояния сложных биосистем // Известия Том. политехн. ун-та. 2004. Т. 307, № 5. С. 136—138.
7. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ // Пульмонология. 2004. № 6. С. 68—77.
8. AIRE, 1999. Asthma insights and reality in Europe: Executive summary. [Электронный ресурс], 1999. Режим доступа: http://www.asthma.ac.psiweb.com/executive/mn_exec_summary_index.html
9. Asthma in America survey — AIA: Executive summary [Электронный ресурс]. Электрон. дан. 1997—2010. Режим доступа: <http://www.asthmainamerica.com>
10. Asthma Insights and Reality in Eastern Europe — AIRCEE [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.asthma-europe.co.uk>.
11. ATS Standardization of Spirometry // Am. J. of Respir. Crit. Care Med. 1995. V. 152. P. 1107—1136.
12. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Электронный ресурс]. 2006. Режим доступа: <http://www.ginasthma.com>
13. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled Biomarkers // Chest. 2006. V. 130. P. 1541—1546.
14. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1693—1722.
15. Lai C.K.W., de Guia T.S., Kim Y.-Y. et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: The Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. P. 263—268.

Поступила в редакцию 23.05.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

Л.А. Краснобаева — канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры физики СибГМУ (г. Томск).

П.А. Селиванова — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Е.А. Старовойтова — канд. мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики СибГМУ (г. Томск).

Е.С. Куликов — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Н.А. Кириллова — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

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

Л.М. Огородова — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней СибГМУ (г. Томск).

Экспериментальные и клинические исследования

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

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

А.В. Мочула — студент V курса МБФ СибГМУ (г. Томск).

О.В. Мочула — студент V курса МБФ СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Краснобаева Лариса Александровна, тел. 8-906-947-3383; e-mail: kla1983@mail.ru