

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.В. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

УСТЬЯНЦЕВА ТАТЬЯНА ЛЕОНИДОВНА

ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНАЯ СПИРОМЕТРИЯ В
ИССЛЕДОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ
ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ
БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ, АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ИХ КРОВНЫХ
РОДСТВЕННИКОВ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,

профессор Мишланов В.Ю.

Пермь – 2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. РОЛЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В РАЗВИТИИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (научный обзор)	
1.1. Распространенность, состояние проблемы диагностики и лечения аллергических и бронхообструктивных заболеваний	11
1.2. Роль аллергических реакций в развитии бронхообструктивных заболеваний	16
1.3. Методы функциональной диагностики, применяемые в клинической практике для диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	24
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика обследованных больных	30
2.2. Дизайн исследования	31
2.3. Клиническая характеристика групп	33
2.4. Методы исследования	
2.4.1. Общеклиническое обследование	38
2.4.2. Спирометрия	42
2.4.3. Электроимпедансная спирометрия	43
2.5. Экспериментальное исследование электрического импеданса аэрозолей	45
2.6. Статистическая обработка результатов	50
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1. Результаты клинико-лабораторного и инструментального	53

обследования больных I группы наблюдения	
3.2. Математическое моделирование показателей электроимпедансной спирометрии	64
3.3. Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования больных II группы наблюдения	70
3.4. Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования больных III группы наблюдения	76
3.5. Оценка эффективности бронхолитической терапии.	80
3.6. Результаты экспериментального исследования	84
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	89
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире констатируется значительный рост аллергических заболеваний (АЗ) [65, 69, 186, 207]. По данным всемирной аллергологической организации (WAO – WAO) уровень их распространенности соответствует понятию «неинфекционная эпидемия». Поэтому аллергические заболевания требуют пристального внимания врачей и ученых, углубленного изучения механизмов развития, разработки эффективных методов диагностики, лечения и профилактики. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) болезни органов дыхания, наряду с болезнями системы кровообращения, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа отнесены к числу приоритетных, которые занимают лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости [39, 148, 164, 202]. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность бронхиальной астмы БА в несколько раз превышает показатели официальной статистики [201]. Особую тревогу вызывают случаи рецидивирующего течения аллергических заболеваний. Обычно аллергические реакции проявляются в детском возрасте, и сохраняются всю жизнь [1, 13, 119, 176, 186]. В их развитии играют роль, как факторы наследственности, так и внешние условия: загрязнение окружающей среды, урбанизация, индустриализация, колебания климата (повышение глобальной температуры, увеличение количества пыльцы) [13, 66, 69, 124, 141]. Направлениями дальнейших научных исследований обозначены: разработка профилактических и лечебных мероприятий, диагностика этиологического фактора развития болезни, доминирующего механизма аллергической реакции и формирования бронхиальной обструкции [187, 192, 197, 204].

Рецидивирующее течение респираторных симптомов наиболее часто наблюдается у больных с аллергическими механизмами поражения дыхательных путей и формированием бронхообструктивного синдрома [6, 66]. Учитывая сходство и отличие воспалительных заболеваний верхних

дыхательных путей и бронхов, своевременность диагностики аллергического ринита (АР) и БА является актуальной проблемой практического здравоохранения [17, 22, 66]. Выявление клинических симптомов аллергического ринита, затрудненного, свистящего дыхания требует функциональной диагностики для правильного выбора программы устранения факторов риска и предупреждения прогрессирования аллергических заболеваний [23, 25, 69, 188].

Согласно действующим клиническим рекомендациям исследование функции внешнего дыхания является обязательным для диагностики бронхообструктивных заболеваний [4, 14, 45, 118, 187]. С этой целью применяют пикфлоуметрию и спирометрию, регистрирующие дыхательный поток на уровне крупных бронхов [100, 122]. В последние годы представление об изменениях, происходящих в дыхательных путях у больного БА, пополнилось сведениями о вовлечении в воспалительный процесс мелких дыхательных путей, чем можно объяснить неэффективность лечения у некоторых пациентов [2, 155, 158]. Поэтому становится актуальной разработка дополнительных методов диагностики для контроля течения аллергических заболеваний.

В 2011 г. предложен новый метод исследования функции внешнего дыхания – электроимпедансная спирометрия [76, 96]. Установлено, что метод может быть использован для ранней диагностики БА [74, 75, 102]. Новая методика не требует выполнения маневров форсированного дыхания, проста в применении и может использоваться у пожилых лиц, больных, находящихся в бессознательном состоянии, у детей. Вместе с тем, в настоящее время недостаточно данных об эффективности применения нового метода в практике врача, не определены возможности метода в области динамического наблюдения пациентов, изучения факторов наследственности, не изучены возможности применения электроимпедансной спирометрии в комплексе профилактических

мероприятий и реабилитации пациентов с факторами риска бронхообструктивных заболеваний в практике семейного врача.

Цель исследования:

Изучить эффективность применения электроимпедансной спирометрии в диагностике бронхообструктивных и аллергических заболеваний, оценке эффективности бронхолитической терапии и определить взаимосвязи нарушений функции внешнего дыхания с аллергическим статусом больного.

Задачи исследования:

1. Выполнить обследование больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с применением нового электроимпедансного метода и традиционной спирометрии.
2. Изучить параметры электрического импеданса дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести течения заболевания.
3. Провести аллергологическое обследование больных бронхиальной астмой и установить взаимосвязи аллергического статуса с нарушениями функции внешнего дыхания.
4. Обследовать больных аллергическими заболеваниями, а также их кровных родственников, не имеющих клинических или спирометрических признаков бронхообструктивного синдрома с помощью электроимпедансной спирометрии.
5. Оценить результаты экспериментального исследования влияния скорости потока аэрозольных частиц раствора хлорида натрия на величину электрического импеданса.
6. Оценить результаты теста с бронхолитиком у больных с бронхообструктивными заболеваниями с помощью электроимпедансной

спирометрии в сравнении с традиционным методом.

Научная новизна

Впервые выполнено исследование состояния электрического импеданса органов дыхания у больных БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Установлена отрицательная взаимосвязь модульного значения электрического импеданса $|Z|$ от показателей традиционной спирометрии (ОФВ₁, ПСВвыд и СОС₂₅₋₇₅, ФЖЕЛ). Определены нормативы параметров электрического импеданса органов дыхания в группе здоровых лиц и критерии диагностики бронхиальной обструкции. Доказано, что больные аллергическими заболеваниями и их кровные родственники, имеющие нормальные показатели традиционной спирометрии, характеризуются увеличением модульного значения электрического импеданса дыхательных путей, указывающим на наличие скрытой бронхиальной обструкции. Клинические наблюдения подтверждены результатами экспериментального исследования, в ходе которого установлена зависимость величины модульного значения электрического импеданса, измеренного в пределах частоты зондирующего переменного электрического тока от 20 Гц до 20 КГц, от скорости потока аэрозольных частиц раствора хлорида натрия. Определена возможность и эффективность применения электроимпедансной спирометрии для оценки эффективности бронхолитической терапии у больных бронхообструктивными заболеваниями.

Значение результатов исследования для науки и практики

Полученные результаты представляют ценность для медицинской науки. Предложен новый метод диагностики бронхообструктивных заболеваний органов дыхания, доказана эффективность его применения для выявления бронхообструктивных нарушений, сопровождающихся

снижением скорости воздушного потока дыхательных путей. Перспективы научных исследований связаны с изучением механизмов не только бронхообструктивных заболеваний, но и других респираторных заболеваний, включая пневмонии, интерстициальные болезни легких, заболевания сосудов малого круга кровообращения и плевры.

Ценность для лечебной практики заключается в установлении нормативов модульного значения электрического импеданса $|Z|$ для здоровой популяции, внедрении нового метода диагностики поражения органов дыхания в клиническую практику. Продемонстрированы результаты исследования изменений электрического импеданса дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с целью диагностики механизмов бронхиальной обструкции в тесте с бронхолитиком. Перспективы внедрения метода связаны с возможностями его применения в области интенсивной терапии и диагностики респираторных заболеваний у лиц пожилого возраста. Новые возможности открываются при оценке региональных особенностей электрического импеданса органов грудной клетки.

Предложенный метод может быть использован для диспансеризации населения и выявления скрытых нарушений органов дыхания у больных с аллергическими заболеваниями. Показана возможность применения метода для динамического наблюдения и оценки эффективности бронхолитической терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Модульное значение электрического импеданса $|Z|$ отражает степень бронхообструктивных нарушений у больных с заболеваниями органов дыхания.
2. Хронические аллергические заболевания сопровождаются увеличением модульного значения электрического импеданса дыхательных путей.

3. Модульное значение электрического импеданса $|Z|$ зависит от скорости потока аэрозольных частиц хлорида натрия.
4. Электроимпедансная спирометрия является эффективным методом для оценки бронхолитической терапии.

Внедрение. Новые теоретические положения используются в программах обучения на кафедре пропедевтики внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России».

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Номер государственной регистрации 115030310059.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы по теме диссертации, разработан дизайн работы и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Проведены экспериментальные исследования влияния скорости потока аэрозольных частиц на электрический импеданс аэрозоля хлорида натрия. Выполнено: клиническое обследование больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Составлен банк первичной документации, электронные таблицы. Проведена статистическая обработка данных, анализ полученных результатов. Написан текст диссертации и автореферата. Подготовлены и опубликованы научные статьи, содержащие результаты выполненного исследования. Личный вклад соискателя составил 75%.

Апробация работы и публикации. Основные положения и результаты исследования доложены, обсуждены на 13-м и 15-ом Ежегодных конгрессах Европейского респираторного общества (Барселона, 2013 г., Амстердам

2015г.), I съезде терапевтов Приволжского Федерального Округа (г. Пермь, 2011 г., XI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Уфа, 2011 г.). Всего по теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК. Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр госпитальной терапии, кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, пропедевтики внутренних болезней №1, внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 2 от 11 октября 2013 г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 129 страницы машинописного текста, состоит из введения, 4-х глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и обзора литературы. Указатель литературы содержит 222 источника, в том числе 138 отечественных и 84 иностранных. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами, 14 диаграммами, 9 рисунками.

ГЛАВА I.

РОЛЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В РАЗВИТИИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Распространенность, состояние проблемы диагностики и лечения аллергических и бронхообструктивных заболеваний.

Сегодня аллергия является проблемой общественного здравоохранения пандемических масштабов. В Европе более 150 млн. человек страдает от аллергических заболеваний [55, 164, 175]. Речь идет о неинфекционной пандемии. По данным Всемирной аллергологической организации до 40% населения Земли страдают тем или иным аллергическим заболеванием БА, атопическим дерматитом (АД), АР, крапивницей, ПА, анафилактическими реакциями [21, 41, 63, 181]. Из них 30% – АР или конъюнктивит, 20% астма, 15% заболевания кожи [42].

В мире почти полмиллиарда людей страдают ринитом и около 300 млн. – астмой [6, 17, 48, 205]. Пищевая аллергия (ПА) также становится все более частым и серьезным заболеванием [68, 205, 209]. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность БА в несколько раз превышает показатели официальной статистики. Как у взрослых, так и у детей, особенно за последние годы, наметился рост распространенности аллергических заболеваний [7, 184, 190]. Это в первую очередь связано с образом жизни (курение, избыточный вес, отсутствие физической активности), загрязнением окружающей среды, изменением питания населения, необоснованным назначением лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, стрессами [16, 17]. Гиподинамия, изменение характера питания, особенно в детском возрасте, ведет к ожирению, что способствует экспозиции эндогенных аллергенов. Многие пациенты, страдающие

бронхообструктивными заболеваниями, в детстве имели АР и АД [46, 83]. В настоящее время установлено, что практически у 80-90% пациентов, страдающих БА, отмечается АР различной степени тяжести [82, 87].

Возрастает число детей, у которых признаки аллергии выявляются уже в раннем возрасте, что так же связано со здоровьем молодых людей детородного возраста и особенностями протекания беременности [46, 185, 206, 207]. Доказано, что предрасположенность к развитию АЗ генетически детерминирована, однако эта проблема в настоящее время все чаще возникает и у пациентов, не имеющих наследственной предрасположенности [216]. С проблемой АЗ может встретиться врач любой специальности, поэтому очень важна информированность врачей первичного звена в области аллергологии и своевременная диагностика АЗ [3, 148, 201, 203]. Эффективность лечения АЗ, в том числе БА, в первую очередь, зависит от правильности диагностики, компетентности врача, фармакотерапии. Пациентам с БА необходимо полноценное аллергологическое обследование, которое позволяет определить влияние бытовых, пищевых, профессиональных, сезонных аллергенов [47, 166, 191, 196]. Причина неудовлетворительных результатов лечения – незнание практическими врачами критериев диагноза, негативное отношение пациента к диагнозу хронического заболевания, необходимость стационарного обследования для уточнения диагноза [163]. Диагностическая ценность определения уровня общего IgE невысока, поскольку повышение его уровня характерно не только для аллергических заболеваний, а нормальные показатели общего IgE не исключают наличие аллергопатологии [101]. Поэтому наряду с кожными прик-тестами большую диагностическую ценность имеет определение уровня специфических IgE в крови [70, 167, 189]. В настоящее время особый интерес представляет комплексная диагностика, которая позволяет точно дифференцировать истинную аллергию от гиперреактивности дыхательных путей вызванной

воспалением [59]. Применение тест систем ISAC ImmunoCAP для измерения специфического IgE позволяет провести точную диагностику и исключить перекрестные реакции [72, 116]. Однако существуют недостатки: достаточно высокая стоимость обследования, возможность определения только циркулирующего IgE в крови [70, 101].

Сравнение результатов кожных аллергологических тестов и методов аллергодиагностики *in vitro* достоверных различий не выявляет [49]. Но, из-за низкой стоимости кожных проб, быстроты их выполнения они остаются методом выбора в клинической практике [49, 72]. Ограничением в применении кожных тестов являются многочисленные противопоказания.

Проблемы с диагностикой приводят к отсутствию или позднему началу профилактических и лечебных мероприятий. Профессор Жан Буске (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) на медицинском форуме в Москве 2011 г. обозначил три наиболее важных критерия оценки тяжести течения БА из 6, предложенных в клинических рекомендациях Европейского респираторного общества, которые позволяют быстро оценить уровень контроля над астмой. Положительный ответ свидетельствует о неконтролируемой астме.

1. Наличие астматических симптомов ночью в течение последних 2-4 недель.
2. Наблюдаются ли какие-либо дневные симптомы, включая ограничения нормальной деятельности.
3. Как часто использует пациент β 2-агонисты для купирования симптомов.

По рекомендации GINA в практике необходимо использовать оценку показателей функции внешнего дыхания, специальные вопросники (например Asthma Control Test), что позволяет сократить количество затрачиваемого времени на приеме врача [11, 44, 187]. В соответствии с современными документами, регламентирующими вопросы диагностики и лечения бронхообструктивных заболеваний, диагноз устанавливается на основании: оценки функции внешнего дыхания и клинической картины

заболевания [118, 122, 104, 133, 186]. Ведущее значение в диагностике обструктивных заболеваний, для подтверждения диагноза БА, оценки тяжести состояния и уровня контроля симптомов имеет исследование функции внешнего дыхания [67, 102, 104].

Функциональная диагностика лежит в основе оказания медицинской помощи больным другим тяжелым бронхообструктивным заболеванием – ХОБЛ. Диагностика ХОБЛ основана на выявлении необратимой бронхиальной обструкции [10, 18, 29, 129, 135]. Снижение постбронходилатационного показателя $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ подтверждает наличие стойкого и необратимого ограничения скорости воздушного потока и является важнейшим критерием правильного диагноза [127, 138, 139].

Согласно документам Американского торакального общества и Европейского респираторного общества понятие «контроль астмы» – это степень уменьшения или исчезновения клинических проявлений заболевания под воздействием лечения: отсутствие симптомов и ограничений активности, минимальное использование β -2 агонистов короткого действия, наличие нормальных показателей спирометрии [136, 53, 167]. Достижение перечисленных критериев может привести к улучшению качества жизни, снижению частоты обращений за медицинской помощью и госпитализаций, уменьшению использования ресурсов здравоохранения. Однако у 51% больных не достигается контроль астмы, несмотря на применение ИГКС и комбинированных препаратов [11, 220]. Отчасти это связано с отсутствием лечения АР, который способствует более тяжелому течению астмы, диагностическим ошибкам, невыполнением назначения врача из-за боязни побочных эффектов от ГКС, неадекватности терапии, недостаточной оценкой симптомов астмы [59, 62, 151]. Часть больных не отвечает на лечение β_2 -агонистами, антагонистами лейкотриенов и ИГКС. В исследованиях, проведенных до 2004 года и в 2011 году в Гарвардском медицинском

университете обнаружена генетическая зависимость ответа на бронхолитики и ГКС. Так же продолжается исследование геномных ассоциаций и были выявлены гены, которые изменяют ответ на ГКС [210].

По рекомендации ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) необходимо обследовать пациентов с персистирующим ринитом на наличие астмы и наоборот [63, 64]. Необходимо использовать единую стратегию лечения, как для нижних дыхательных путей, так и для верхних, для контроля над БА [150, 194, 201, 213].

Таким образом, аллергия, астма, ринит остаются актуальными темами терапевтической практики, поскольку эпидемия аллергических заболеваний продолжается, и разработка и внедрение новых методов диагностики является необходимой.

1.2. Роль аллергических реакций в развитии бронхообструктивных заболеваний.

В развитии аллергических болезней наиважнейшую роль играет наследственность. Предрасположенность к аллергии связана с полигенным наследованием, зависящим от взаимодействия нескольких генов, расположенных на разных хромосомах [8, 13, 38, 119, 194]. Генетические факторы оказывают наибольшее влияние на синтез общего и специфических IgE-антител, продукцию провоспалительных цитокинов, экспрессию рецепторов для IgE на тучных клетках, развитие гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой [107, 185, 196]. Молекулярно-генетические исследования подтверждают, что в основе формирования АЗ лежат механизмы взаимодействия генов и средовых факторов, которые ассоциируются с повышенным риском развития БА (GSTP1, GSTM1) и АД (GSTP1, GSTT1), что можно использовать в качестве превентивной диагностики БА, АД, АР [37, 43, 123, 141, 147, 204, 150]. Нередко симптомы

астмы, появившиеся в раннем детстве, исчезают в подростковом, а затем вновь появляются в зрелом возрасте [16, 107].

Кроме того, можно говорить о существовании четырех адаптивных субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов: Th1, Th2, Th17 и Treg [6]. При дисбалансе Th1/Th2 $CD4^+$ клеток возникает угроза развития аллергических заболеваний. Th1 отвечают за развитие иммунного ответа по клеточному, а Th2 – по гуморальному типу [8, 15, 38, 62, 144, 143]. Преобладание Th2-лимфоцитов характерно для аллергических заболеваний. Активация Th1 приводит к подавлению активности Th2 и наоборот [40, 42, 131]. Нарушение соотношения Th2/Th1 является характерным признаком обострения АЗ, а в период ремиссии уровень экспрессии генов и указанное соотношение лимфоцитов приближаются к нормальному показателю. Данный метод можно использовать для лабораторного контроля развития болезни и эффективности специфической алерговакцинации [88, 120].

Последние достижения фундаментальной и клинической медицины доказали, что в основе многих АЗ, включая БА лежит, аллергическое воспаление, проявляющееся обратимой обструкцией дыхательных путей и феноменом неадекватного, усиленного ответа на различные специфические и неспецифические раздражители [61, 82, 93, 130]. В результате повреждения реснитчатого эпителия дыхательных путей и базальной мембраны биологически активными веществами, высвобождаемыми эозинофилами (эозинофильный катионный белок, большой щелочной белок, эозинофильный белок X и эозинофильная пероксидаза), прогрессирует воспаление слизистой оболочки бронхов, что приводит к ее утолщению и пропотеванию тканевой жидкости в просвет бронха [32, 112, 101, 114, 167]. При длительном воспалительном процессе в бронхах формируется бронхиальная гиперреактивность и бронхиальная обструкция [95, 146, 156]. Сенсibilизация к широко распространенным аллергенам внешней среды выявляется с помощью стандартных методов алергологической

диагностики: немедленный тип кожной реактивности при тестировании с аллергенами и повышение концентрации специфических IgE в сыворотке крови [103, 125].

Одна из наиболее распространенных клинических форм аллергии – аллергический ринит [42, 148]. Распространенность его продолжает расти. АР не относится к числу тяжелых заболеваний, однако, помимо классических симптомов ринита, он является причиной существенного снижения качества жизни больных, ограничений в обучении и профессиональной деятельности, влияет на социальную активность пациентов. У 80% людей, страдающих АР, он проявляется до 20-летнего возраста [25, 209]. АР – хроническое заболевание слизистой оболочки носа, обусловленное воздействием различных аллергенов и проявляющееся симптомокомплексом: ринорея, чихание, заложенность, зуд в носовой полости. Нередко ошибочно эти симптомы рассматриваются как признаки ОРВИ [87, 109]. Поэтому в случае рецидивирующего ринита, не сопровождающегося катаральными симптомами со стороны носоглотки, необходимо исключать аллергическую природу [87, 88]. Важность проблемы АР обусловлена его тесной связью с БА. Высокая частота сочетания этих заболеваний (>80%) позволяет рассматривать АР как раннюю стадию патологии дыхательных путей [25, 86]. Верхние и нижние дыхательные пути, включая дистальные отделы бронхиального дерева, имеют много однотипных морфологических элементов – эпителиальных клеток, слизистых желез, гладкомышечных волокон, иммунокомпетентных клеток, содержат молекулы, участвующие в воспалении, такие как секреторный IgE и IgA, связанные с тучными клетками, которые способствуют формированию хронического воспалительного процесса, сопровождающегося формированием гиперреактивности бронхов [22, 23, 91, 137]. Клеточные и молекулярные механизмы аллергических реакций в верхних и нижних дыхательных путях во многом сходны. Как известно, при

АР наблюдается аспирация медиаторов IgE зависимой аллергической реакции, а также их поступление в легкие с кровью [22]. Многие из этих веществ (гистамин, лейкотриены, интерлейкины IL-3, IL-5, гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор и др.) обладают свойствами хемоаттрактантов и способствуют накоплению в бронхах клеток, участвующих в развитии воспалительной реакции (эозинофилов, тучных клеток, базофилов, лимфоцитов и др.) [6, 20, 119, 126]. Кроме эозинофилии крови и тканей, в бронхоальвеолярной жидкости и смывах носовой полости этих пациентов содержатся высокие уровни ЕСР-белка, высвобождаемого активированными эозинофилами [167, 181, 192]. Это говорит о том, что в процесс эозинофильного воспаления одновременно вовлекается слизистая оболочка нижних и верхних дыхательных путей [63, 106, 137].

БА в сочетании с АР протекает гораздо тяжелее, чем без него: регистрируется большое количество обострений, больные с сочетанной патологией требуют большего объема медикаментозного лечения и чаще госпитализируются [150, 200]. Экспертами ВОЗ разработана программа АРИА [151]. Единственный метод лечения АЗ, воздействующий на все патогенетические звенья аллергического процесса – специфическая алерговакцинация [81]. Известно, что ее применение позволяет сократить частоту обострений БА в три раза [26, 88, 90, 115].

Основные этиологические факторы АР: пыльца растений, аллергены клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), эпидермальные аллергены (кошки, собаки и др.), аллергены библиотечной пыли, плесневелых грибков, тараканов [120].

Пыльцевые аллергены обладают ферментативной активностью, которая повышает аллергенный потенциал, влияет на превращение аллергена, определяет его способность проникать через барьерные ткани, приводит к образованию молекул, вовлекаемых в продукцию антител [215].

По форме АР делят на сезонный и круглогодичный [87, 106]. Сезонный АР является одним из клинических проявлений поллиноза – одного из самых распространенных заболеваний, вызываемого пылью растений и характеризующегося воспалительными изменениями в слизистых оболочках верхних дыхательных путей и глаз, кожи, а иногда и других органов, и систем [42, 73, 89, 192].

У некоторых больных с течением времени наблюдается расширение спектра сенсibilизации и увеличивается продолжительность обострений. У больных с исходной бытовой и/или эпидермальной сенсibilизацией с течением времени, в результате отсутствия лечения, может выявляться пылевая сенсibilизация, и, наоборот, на фоне круглогодичных проявлений АР пациенты отмечают ухудшение в сезон пыления растений и повышения концентрации в воздухе причиннозначимых аллергенов [5, 47, 58, 152]. За последнее время у 32-49% больных поллинозом появились симптомы БА, у 25% больных заболевание стало носить круглогодичный характер [6, 151, 175].

Причинами расширения спектра причиннозначимых аллергенов являются самолечение и длительное применение антигистаминных препаратов без врачебного контроля. Нередко провоцирующими факторами служит неадекватное назначение антибиотиков и других лекарственных средств. Осложнением АР является гипертрофическое изменение слизистой оболочки носа и придаточных пазух с формированием полипов [73]. Таким пациентам нередко проводится хирургическое лечение, не приводящее к желаемому результату или имеющее кратковременный эффект [209].

АЗ могут рассматриваться как местные проявления системной аллергической реакции, так как имеют схожий патогенез. Аллергенспецифические IgE-антитела, образующиеся в избытке при контакте с аллергеном у предрасположенных к аллергии лиц, фиксируются на высокоафинных рецепторах к ним, расположенных на тучных клетках,

что приводит к сенсibilизации слизистой оболочки носа [78, 120]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты аллергических заболеваний, ассоциированных с поражением органов желудочно-кишечного тракта [3, 73]. Пищевые аллергические реакции при поллинозе обусловлены респираторной сенсibilизацией к ингаляционным пыльцевым аллергенам и перекрестной пищевой реакцией. В основе этого феномена лежит IgE-опосредованная перекрестная реактивность, обусловленная наличием в растениях белков–профилинов, имеющих сходство аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации молекулами пыльцы растений, его листьев, плодов и аллергенами родственных растений [19, 48, 89]. Своевременное проведение специфической алерговакцинации пыльцевыми аллергенами может способствовать исчезновению перекрестной пищевой аллергии у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией [55, 78, 80,].

ПА достаточно часто встречающаяся форма патологии, которая охватывает до 20% населения [48, 71]. Сложности возникают в дифференциальной диагностике ложных аллергических реакций и других форм непереносимости продуктов питания, IgE-опосредованных и не IgE-опосредованных аллергических реакций [49, 69 71]. ПА оказывает отрицательное воздействие на здоровье пациента в результате специфической иммунной реакции. Аллергическая сенсibilизация развивается при употреблении определенных продуктов [73, 120]. Решение клинических задач усложняется тем, что пациенты несвоевременно обращаются к специалисту-аллергологу. Неаллергические реакции на продукты питания (непереносимость) требуют дифференциальной диагностики с истинной ПА [97].

Основания для беспокойства вызывают нестандартные подходы в диагностике и лечении АЗ в различных клинических учреждениях. Случаи крапивницы, АД, ангионевротического отека часто связаны с нарушением

пищеварения и всасывания не полностью расщепленных компонентов пищи, что приводит к формированию гиперчувствительности к пищевым, бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам [113, 167, 214, 216]. Повышенный уровень гистамина в крови, при употреблении пищевых продуктов, богатых гистамином, избыточное образование пищевого субстрата в просвете кишечника, повышенное всасывание гистамина при функциональной недостаточности слизистой оболочки пищеварительного тракта приводит к появлению симптомов ПА [68, 71]. В норме пищевые продукты расщепляются до аминокислот и других структур, не имеющих сенсibiliзирующих свойств, а кишечная стенка непроницаема для нерасщепленных продуктов [153]. Наиболее часто пищевой непереносимостью страдают пациенты с АЗ [204]. ПА является нетипичной причиной возникновения изолированных респираторных симптомов, таких как ринит, бронхообструктивный синдром или отит и др. Тем не менее, выявление ПА у больного с БА является фактором риска для обострений респираторного заболевания [150]. У таких больных БА протекает более тяжело, и они чаще госпитализируются. В тоже время, исключение виновных пищевых аллергенов из рациона, снижает тяжесть течения и частоту обострений БА, нередко приводит к исчезновению клинических проявлений астмы [141, 206].

В группу аллергодерматозов включают АД, аллергические контактные дерматиты, токсидермии, экзему и другие заболевания, в развитии которых участвует механизм немедленного или замедленного типа аллергической реакции [6, 20, 83]. Это гетерогенные заболевания, одним из механизмов, развития которых являются аллергические реакции [80, 207]. АД может быть результатом как персистенции заболевания начавшегося в детском или подростковом возрасте, так и позднего его дебюта [7, 13, 183, 185, 195]. У 60-80% детей, страдающих АД, с наследственной предрасположенностью, развивается аллергия на пищевые и другие аллергены окружающей среды с

клиническими проявлениями АД и респираторного аллергоза [140]. 48,6% больных атопическим дерматитом заболели после 18 лет, 57,8 % пациентов имели сопутствующие аллергические заболевания (БА, АД, конъюнктивит) [62, 199, 205]. На XII Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» профессор Е.С. Феденко отметила, что в случае сочетания АД, АР и БА мы говорим о тяжелом течении АЗ.

Основная причина аллергии генетическая предрасположенность. Открыто 37 генов, ассоциированных с атопическими заболеваниями [8]. Нарушение функции эпидермального барьера связано с мутациями в гене, ответственном за синтез белка филаггрина, снижение которого облегчает проникновение аллергенов в кожу за счет повышения трансэпидермальной потери влаги [115]. Что способствует развитию сенсibilизации и создает благоприятные условия для роста и развития бактериальной и грибковой микрофлоры [15]. У взрослых больных в патогенезе АД превалирует хроническое воспаление. Так же подтверждена роль дефекта этого гена как фактора риска пищевой аллергии [182].

Многообразием клинических вариантов и патогенетических механизмов характеризуется крапивница [182, 189]. Как индикатор активности заболевания при хронической форме рассматривается активность тромбоцитарного звена. По последним данным плазмин и тромбин так же, как и гистамин, запускают процесс дегрануляции тучных клеток, дополнительно способствуя высвобождению гистамина. Фактор активизирующий тромбоциты – медиатор с провоспалительной активностью, вовлеченный в сигнальную передачу и активацию тромбоцитов, нейтрофилов, макрофагов, может приводить к таким изменениям, как эпителиальный апоптоз, повышение сосудистой проницаемости, бронхоконстрикция, что актуально при АР и БА [121].

Таким образом, внелегочные АЗ имеют общие патогенетические

механизмы и часто предшествуют развитию БА, что указывает на необходимость дополнительного исследования функции внешнего дыхания с целью своевременной диагностики и профилактики развития БА у этой категории пациентов.

1.3. Методы функциональной диагностики, применяемые в клинической практике для диагностики БА и хронической обструктивной болезни легких.

Ключевыми методами подтверждения диагноза БА являются пикфлоуметрия и спирометрия, позволяющие выявить степень бронхиальной обструкции, и ее вариабельности [117, 118, 165].

Кроме скоростных показателей метод спирометрии позволяет определить легочные объемы при спокойном и форсированном дыхании. Основные нарушения легочной функции, выявляемые при спирометрии – обструктивные [14, 36, 104, 118, 122]. Для диагностики бронхиальной обструкции, тяжести, и обратимости, а также для подтверждения диагноза БА используются функциональные тесты [104]. Основным критерием определяющим бронхиальную обструкцию является снижение $ОФВ_1 < 80\%$ от должной величины [4, 118]. В случае рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ снижаются пропорционально, поэтому их отношение остается нормальным [47, 56, 57, 122, 208]. Для выявления степени обратимости бронхиальной обструкции проводится бронходилатационный тест [118, 122, 138]. Важным диагностическим критерием для БА служит прирост $ОФВ_1 (>12\%)$ и $ПСВ (>15\%)$ после ингаляции β_2 -агониста быстрого действия. С помощью спирометрических показателей можно проводить мониторинг течения заболевания [4, 36, 165].

Несмотря на, безусловно, высокую информационную значимость спирометрии, существуют клинические ситуации, когда при легком течении

не удается выявить obstructивные изменения функции внешнего дыхания [36, 142, 199, 202, 208].

Учитывая последние данные о большом клиническом значении вовлечения в воспалительный процесс МДП в патогенезе БА, образования воздушных «ловушек», раннего экспираторного закрытия бронхиол во время выдоха и гиперинфляции легких обозначена задача ранней диагностики перечисленных функциональных нарушений [2, 11, 99, 143, 145, 154]. Косвенным показателем наличия воздушных «ловушек» является увеличение ООЛ и уменьшение ФЖЕЛ. ФЖЕЛ коррелирует с отношением ООЛ/ОЕЛ [211]. Поиск новых функциональных методов исследования БО остается актуальной задачей, так как многие из существующих методов (бодиплетизмография, метод разведения газов, тест вымывания азота и др.) недоступны для широкого применения в практике врача [79, 99, 129].

Нарушение бронхиальной проходимости ночью особенно выражено у пациентов с БА, ХОБЛ [10, 155, 157, 179, 180]. В последние годы простым и эффективным методом скрининговой диагностики расстройств дыхания во сне стала компьютерная пульсоксиметрия. Метод позволяет измерить процентное содержание оксигемоглобина в артериальной крови. Работа аппарата основана на способности гемоглобина связанного с кислородом абсорбировать свет различной длины волны [12]. Портативные пульсоксиметры могут применяться для скрининга нарушений дыхания во сне и в состоянии бодрствования. Однако следует учитывать недостаточную специфичность метода в отношении диагностики нарушения газового состава крови.

Несвоевременность диагностики БА приводит к неправильному лечению и увеличению тяжести течения заболевания [77, 91]. Изучена взаимосвязь показателей температуры выдыхаемого воздуха с помощью электронного X-halo термометра и реологических свойств трахеобронхиального содержимого в зависимости от стадии заболевания,

что дает возможность применять данную методику для ранней диагностики бронхообструктивных заболеваний [120]. Реологические показатели бронхиального содержимого выше у больных АЗ и БА, чем в норме [93]. Однако метод не является стандартизованным и не включен в клинические рекомендации.

Для временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра дыхательных путей, предложен новый метод функциональной диагностики – бронхофонография [34, 35]. Данный метод позволяет оценить длительность вдоха и выдоха, длительность респираторного цикла, регистрацию дыхательных шумов, которые не фиксируются при аускультации фонендоскопом, выявить рестриктивные нарушения, что позволяет использовать метод для дифференциальной диагностики больных с рестриктивными и обструктивными нарушениями [35]. Несмотря на достоинства бронхофонографии, до настоящего времени нет критериев оценки полученных данных, что не позволяет использовать метод в практике врача.

Диагностика ранних изменений в МДП является нерешенной клинической проблемой [77, 183, 187]. Компьютерная томография позволяет измерять толщину бронхиальной стенки на всем протяжении воспаленного бронха крупного и среднего калибра, площадь сечения бронхов на различных уровнях, что дает представление о степени ремоделирования воздушных путей [193, 197, 215, 212]. Косвенным признаком нарушения бронхиальной проходимости на уровне МДП является сверхпрозрачная пораженная область паренхимы легких, что позволяет предположить наличие «воздушной ловушки» [198, 212, 218]. Наличие повышенного сопротивления в ДП диаметром ≤ 2 мм было подтверждено с помощью ретроградной катетерной техники, антеградной катетерной микроманометрии [177, 203, 219].

В числе перспективных функциональных методов, способных оценить состояние МДП, можно выделить форсированную импульсную осцилометрию [98, 129].

В 2011 г. для диагностики нарушений вентиляционной функции легких больных БА был предложен новый метод КТ с трехмерной волюметрией [54]. Это дает возможность оценить воздухонаполненность отдельно в правом и левом легком, что невозможно определить методом спирометрии. Однако данные методы дорогостоящие и в поликлинических условиях трудно доступные. Контроль заболевания остается достаточно сложным [177, 193].

С внедрением радионуклидных методов исследования, оценку функционального состояния легких можно проводить более объективно. Метод функциональной перфузионной сцинтиграфии позволяет оценить состояние легочного кровотока, выявлять дефекты перфузии, степень их изменчивости при акте дыхания, а также обратимость выявленных изменений в легких [9, 186].

В 50-70-х годах XX столетия изучались возможности пульмографии с целью диагностики легочного кровотока и пульмонологических заболеваний [24]. В 2011 г. предложен новый метод исследования функции внешнего дыхания – электроимпедансная спирометрия [75, 76]. Биоэлектрический импеданс представляет собой полное комплексное сопротивление биологических тканей переменному электрическому току и имеет две составляющие: характеристики активного и реактивного сопротивлений. Современные теоретические представления о формировании биоэлектрического импеданса указывают на значение локального изменения поперечного размера проводников электрического тока [75, 96, 98]. Суть метода заключается в измерении модульного значения импеданса $|Z|$ и угла отклонения вектора напряжения тока (φ) биполярным методом на частотах зондирующего переменного электрического тока 20,

98, 1000, 5000, 10000 и 20000 Гц. Электроды устанавливаются на грудную клетку пациента и в мундштук ингалятора, заполняющего дыхательные пути пациента аэрозолем 0,9% раствора натрия хлорида. Первый объединенный (токовый и измерительный) электрод, размером 80 x 15 мм, накладывали на кожу грудной клетки пациента. Второй объединенный электрод располагался в мундштуке ультразвукового небулайзера. Электроды подключали к программно-аппаратному комплексу «БИА-лаб Спиро», включали прибор в режиме посекундной визуализации результатов на частоте 20000 Гц. Начинали ингаляцию 0,9% раствора хлорида натрия, на фоне которой (через 1-3 минуты от начала ингаляции) осуществляли запись результатов исследования на частотах зондирующего переменного тока 20, 98, 1000, 5000, 10000 и 20000 Гц. Электрическая цепь замыкается через поток аэрозольных частиц и далее через дыхательные пути пациента, паренхиму легких, плевральные листки и стенку грудной клетки. Длина электрической цепи соответствует длине дыхательных путей пациента и длине пути электрического тока через ограниченный объем легочной паренхимы, участвующий в проведении тока. Диаметр проводника электрического тока, соответствующий диаметру дыхательных путей, который существенно, также влияет на величину модульного значения электрического импеданса. Установлено, что величина модульного значения электрического импеданса дыхательных путей имеет возрастную динамику, и взаимосвязана с росто-весовыми характеристиками детей [105, 110]. Также выявлено, что величины модульного значения электрического импеданса $|Z|$ у пациентов с аллергическими заболеваниями были достоверно выше, чем у здоровых лиц [111]. Установлено, что метод может быть использован для диагностики БА [112]. Новая методика не требует выполнения маневров форсированного дыхания, проста в применении, и в том числе может применяться у пожилых лиц, у больных, находящихся в бессознательном состоянии, у детей. Возникло предположение, что электроимпедансная

спирометрия является более чувствительным методом в диагностике мелких дыхательных путей, так как была доказана зависимость величины модульного значения электрического импеданса от диаметра проводника электрического тока. Актуальность изучения возможностей нового метода диагностики бронхообструктивных заболеваний с отягощенным аллергологическим анамнезом обусловлена стремлением изменить естественное течение заболеваний с помощью их раннего выявления [74, 112, 123].

Вместе с тем, в настоящее время недостаточно данных об эффективности применения нового метода в практике врача, не определены возможности метода в области динамического наблюдения пациентов, изучения факторов наследственности, не изучены возможности планирования профилактических мероприятий и реабилитации пациентов с факторами риска бронхообструктивных заболеваний с применением нового метода в практике семейного врача.

Таким образом, на сегодняшний день, несмотря на большое количество исследований, посвященных ранней диагностике бронхообструктивных заболеваний, эта проблема недостаточно изучена. Обзор научной литературы демонстрирует высокую актуальность дополнительных исследований, направленных на изучение факторов, влияющих на изменение параметров электрического импеданса дыхательных путей и возможности применения метода электроимпедансной спирометрии в диагностике бронхообструктивных заболеваний и динамическом наблюдении больных с целью оценки эффективности лечения. Пациенты с внелегочной аллергической патологией в период обострения требуют дополнительного исследования респираторной функции легких с целью своевременной коррекции лечебных мероприятий и профилактики развития БА. Важна интерпретация полученных результатов диагностики и, соответственно, своевременное назначение адекватной

терапии, во избежание перехода АЗ в БА. Дальнейшее изучение этих вопросов является необходимым для рационального применения полученных результатов в клинической практике.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных.

Настоящая работа выполнялась с 2010 по 2015 г. на базе частных Медицинских центров «Медэкс» и «Авиценна» (г. Пермь).

Всего обследовано 95 человек, средний возраст которых составил $35,9 \pm 15,4$ лет (от 18 до 65 лет), из них 40 мужчин (средний возраст 36,7 лет) и 55 женщин (средний возраст 33,8 лет). Обследовано 61 больной респираторными и аллергическими заболеваниями и 34 практически здоровых лиц.

Все больные и практически здоровые лица были сопоставимы по возрасту (диаграммы 1, 2).

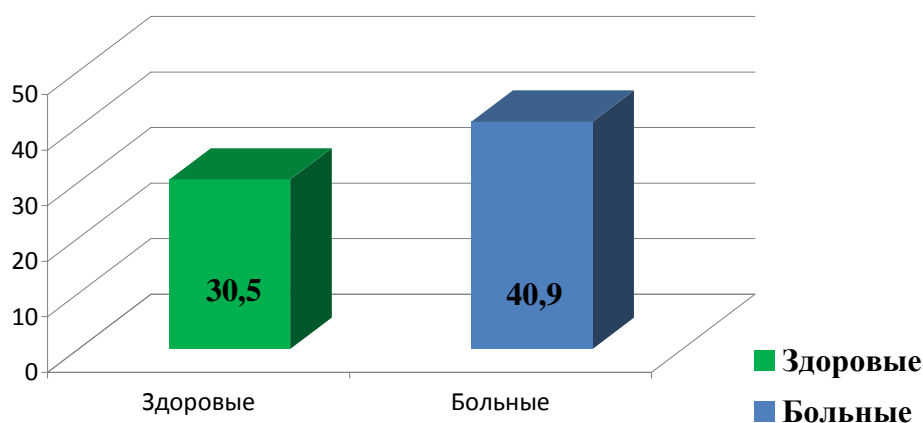


Диаграмма 1. Распределение пациентов по возрасту в %.

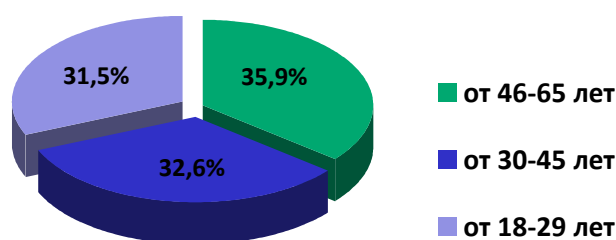


Диаграмма 2. Структура пациентов по возрасту в %.

2.2. Дизайн исследования.

Использован метод простого, сравнительного проспективного исследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Обследованные были разделены на 4 группы в соответствии с наличием и отсутствием бронхообструктивных и/или аллергических заболеваний.

- I. Больные бронхообструктивными заболеваниями (БА, ХОБЛ), имеющие клинические симптомы и функциональные критерии бронхиальной обструкции (27 человек).
- II. Больные аллергическими заболеваниями без клинических и функциональных признаков бронхиальной обструкции (21 человек).
- III. Кровные родственники без клинической манифестации АЗ (13 человек).
- IV. Группа сравнения (34 человека).

Критерии исключения из исследования:

- лица до 18 лет и старше 65 лет;
- бронхиальная обструкция на фоне другой патологии;
- наличие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний;
- заболеваний эндокринной, ревматологической, онкологической патологии;
- отсутствие информированного согласия пациента на включение в исследование.

Критерии включения в исследование:

- больные БА и/или ХОБЛ, и в сочетании с: АР в стадии обострения или ремиссии, АД (ремиссия, с/ремиссия), ПА, хроническая крапивница;
 - больные аллергическими заболеваниями: АР, АД, ПА, хроническая крапивница без признаков БОС;
 - кровные родственники обследуемых больных, страдающих аллергической и бронхолегочной патологией;
 - возраст от 18 до 65 лет;
 - добровольное участие пациента в исследовании и подписание им информированного согласия.

Для формирования группы сравнения были введены следующие критерии исключения:

- хронические и острые респираторные заболевания;
- нарушение функции внешнего дыхания любой этиологии;
- сахарный диабет, нарушения толерантности к глюкозе;
- кардиомиопатии;
- миокардиты;
- пороки сердца;
- перенесенный инфаркт миокарда;
- нарушения ритма сердца и проводимости;
- нарушение функции щитовидной железы;
- хроническая почечная недостаточность;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний.

2.3. Клиническая характеристика групп.

Больные, включенные в исследование, обращались к врачу по поводу респираторных и/или аллергических заболеваний, и имели следующие нозологические формы: БА, ХОБЛ, АР, АД, поллиноз, хроническую крапивницу, в том числе 28 больных имели сочетание нескольких аллергических заболеваний (таблица 2.3.1.).

Таблица 2.3.1.
Нозологические формы групп наблюдения больных.

Нозологические формы	Количество	Пол		Возраст (лет) M±σ
		муж	Жен	
БА	20	11	9	35,7±10,2
ХОБЛ	12	6	6	43,3±10,5
АР	13	5	8	38,3±8,9
АД	7	3	5	25,1±10,2
Крапивница	3	1	2	28,9±6,9
Поллиноз	8	5	3	37,2±14,1

Группа I состояла из больных БА и ХОБЛ. Всего обследовано 27 пациентов с признаками бронхиальной обструкции.

С диагнозом БА 20 пациентов, из них 12 мужчин, 8 женщин. Средний возраст больных БА составил $35,2 \pm 15,5$ лет.

Степень тяжести у больных БА была преимущественно умеренной и средней тяжести (диаграмма 3).

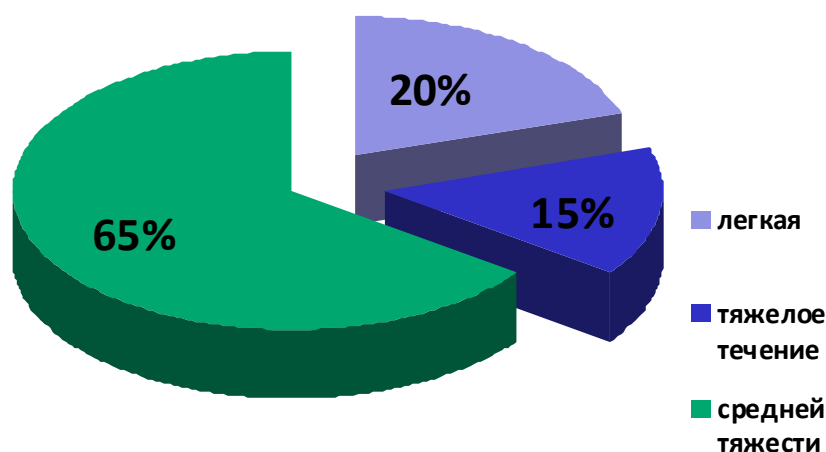


Диаграмма 3. Структура тяжести у наблюдаемых пациентов с БА в %.

Среднее и тяжелое течение наблюдалось у больных с сочетанием нескольких аллергических заболеваний. Было выявлено, что 51,8% (N=14) больных БА имели другие аллергические заболевания, такие как АР, АД, поллиноз (таблица 2.3.2, диаграмма 4).

Таблица 2.3.2.
Больные БА с наличием других аллергических проявлений.

Больные БА с аллергическими заболеваниями	Количество больных (n=14) (%)
БА+АР	7 (50)
БА+АР+АД	4 (28,6)
БА+поллиноз	3 (21,4)

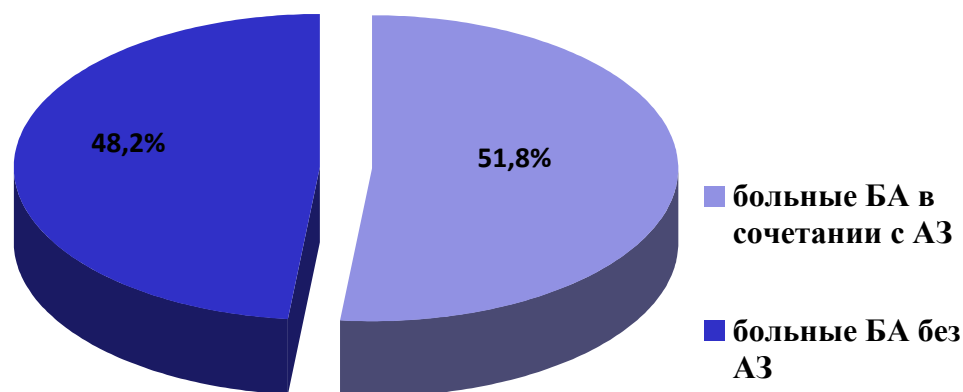


Диаграмма 4. Структура больных БА с наличием аллергических заболеваний и без аллергической патологии в %.

В преобладающем большинстве случаев у пациентов I группы БА сочеталась с АР (диаграмма 5).

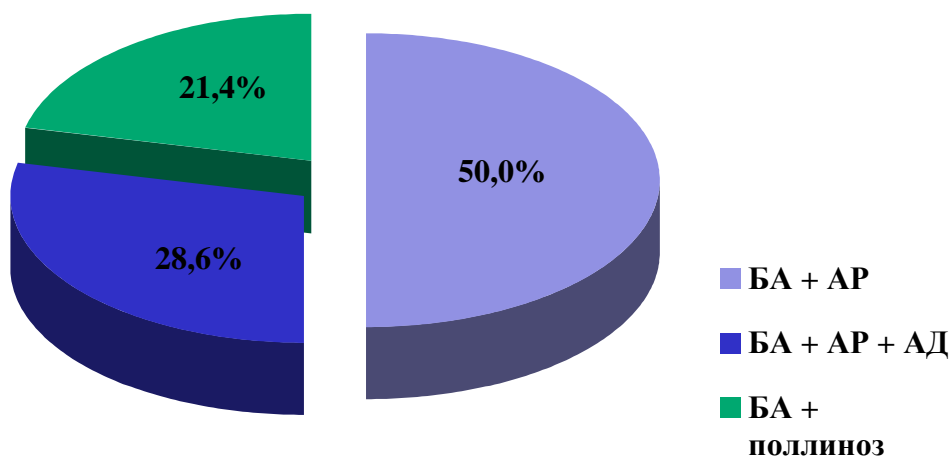


Диаграмма 5. Структура больных БА с наличием аллергических заболеваний.

Было обследовано 7 больных с диагнозом ХОБЛ, среди них 3 мужчин, 4 женщины, 6 больных имели сочетанное течение БА и ХОБЛ (перекрестный синдром), средний возраст больных ХОБЛ $43,3 \pm 10,5$ года. Течение ХОБЛ было преимущественно средней тяжести и тяжелым

(диаграмма б). Средняя и тяжелая стадия заболевания наблюдалась у больных с сочетанной патологией.

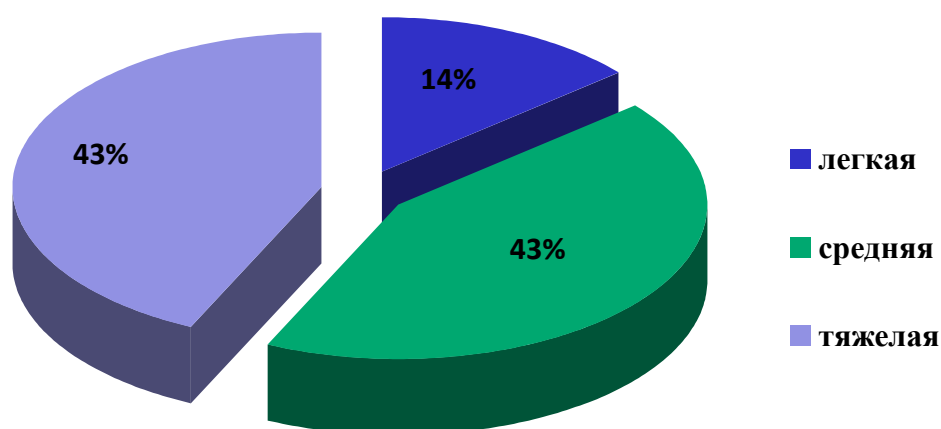


Диаграмма б. Структура тяжести течения больных ХОБЛ (%).

Все пациенты I группы были консультированы пульмонологом, а больные другими аллергическими заболеваниями осмотрены аллергологом-иммунологом.

Группа II состояла из больных аллергическими заболеваниями. Всего обследован 21 пациент с признаками АР, АД, поллиноза, крапивницы, из них 13 мужчин, 8 женщин. Средний возраст больных АЗ составил $33,7 \pm 10,5$ лет.

При анализе анамнестических данных особое внимание уделялось отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям. Отягощенную наследственность, в виде аллергических заболеваний у близких родственников, имели 69% (N=18) пациентов. Больные с симптомами ринита из I и II групп прошли оториноларингологическое обследование, включая переднюю риноскопию, для уточнения диагноза АР. Все пациенты II группы были консультированы аллергологом-иммунологом. В таблице 2.3.3. представлено распределение больных

аллергическими заболеваниями II группы по нозологическим формам.

Таблица 2.3.3.
Распределение больных АЗ по нозологии.

Больные аллергическими заболеваниями	Количество больных (n=21,%)
АР	12 (57,1)
АД	4 (19)
Поллиноз	8 (38,1)
Хроническая крапивница+ ПА	2 (9,5)

Группа III включала в себя родственников исследуемых больных бронхообструктивными и аллергическими заболеваниями. В группе средний возраст 36,2 лет, мужчин 4, женщин 9 человек. На момент обследования родственники больных аллергическими заболеваниями жалоб не предъявляли. Из анамнеза известно, что большая часть обследуемых лиц в детстве имели рецидивирующий бронхит, АР, АД, который был связан с ПА. В настоящее время все кровные родственники, считают себя практически здоровыми.

IV обследованная группа состояла из лиц, не имеющих респираторных симптомов, хронических заболеваний органов дыхания, других хронических заболеваний или нарушений функций жизненно важных органов, также как и нарушений традиционных спирометрических показателей. Общее количество человек в контрольной группе 34 (средний возраст $34,6 \pm 11,8$ года), из них мужчин 16 (средний возраст 32,7 лет), женщин 18, (средний возраст 31,5 лет).

От всех обследуемых получено письменное добровольное согласие на проводимые исследования [92]. Работа одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 46 от 26.06.2013 г.).

2.4. Методы исследования.

2.4.1. Общеклиническое обследование.

Общеклиническое обследование включало сбор анамнеза, физическое обследование пациентов.

- изучение жалоб (кашель, одышка, затрудненное дыхание, ощущение скованности в грудной клетке, ухудшение в ночное или утреннее время, время первого проявления симптомов, их зависимость от физической нагрузки, контакта с аллергенами или холодным воздухом, заложенность носа, чихание, зуд, отделяемое из носа, проявление атопического дерматита);
- анализ анамнестических данных: наследственность, наличие аллергических реакций у пациента и его кровных родственников, наличие вредных привычек (курение, потребление алкоголя, сопутствующие заболевания, профессиональные вредности, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений);
- выполнение физикального исследования: оценка формы грудной клетки, изменения, выявляемые при пальпации и перкуссии грудной клетки, выявление сухих хрипов в фазу выдоха;
- оценка течения заболевания (оценка выраженности симптомов БА, ХОБЛ, и симптомов сопутствующей патологии), оценка эффективности применяемой терапии;
- дополнительные методы обследования – общий анализ крови;
- аллергологическое обследование с определением концентрации общего IgE, специфических IgE к потенциальным аллергенам в крови: бытовым, пищевым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам;
- исследование функции внешнего дыхания с помощью спирометра Спиро - Спектр. (ООО «Нейрософт», г. Иваново);
- электроимпедансная спирометрия с применением программно-

аппаратного комплекса БИА-лаб [103] по авторской методике (Мишланов В.Ю. и др., 2011);

- рентгенографическое исследование органов грудной клетки (по показаниям);
- компьютерная томография (по показаниям);
- оториноларингологическое исследование, включая переднюю риноскопию.

Клинико-anamnestический анализ проводился у всех пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями. Детально оценивался анамнез жизни и анамнез развития заболевания (возраст начала заболевания, стаж заболевания, форма и тяжесть болезни, частота обострений, эффективность применяемой терапии), наследственность, факторы, вызывающие обострение (физическая нагрузка, эмоции, холодный воздух, ОРВИ, контакт с потенциальными аллергенами), динамика заболевания, профессиональные вредности, жилищно-бытовые условия, вредные привычки, наличие домашних животных, сопутствующая патология.

Проводилась оценка симптомов со стороны верхних дыхательных путей: ринорея, заложенность носа, отделяемое из носа, чихание, зуд, чувство жжения в носу. Оценка других респираторных симптомов: кашель, одышка, приступы затрудненного дыхания.

Физикальное обследование включало регистрацию ряда антропометрических данных: измерение роста (см) и массы тела (кг) и определение индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.

При физикальном обследовании обращали внимание на изменение формы грудной клетки, ее экскурсию в акте дыхания, наличие парадоксальных дыхательных движений, изменение межреберных промежутков, выполняли пальпацию для определения резистентности и голосового дрожания, перкуссию для выявления коробочного звука,

характерного для эмфиземы легких, аускультацию, во время выполнения которой, обращали внимание на изменение основных дыхательных шумов, наличие и характер хрипов в легких.

Диагноз БА установлен на основании характерной клинической картины, включая следующие симптомы: эпизоды одышки, кашель, затрудненное дыхание, заложенность в грудной клетке, дистантные или свистящие хрипы при аускультации, или усиление хрипов во время форсированного выдоха, появление и/или усиление симптомов после контакта с аллергеном или с неспецифическими ирритантами, вариабельность симптомов. Учитывали результаты пикфлоуметрии и спирометрии, указывающие на вариабельные бронхообструктивные нарушения, данные аллергологического обследования [115, 128].

Диагноз ХОБЛ устанавливали спирометрически при выявлении снижения величины $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70% в постбронходилатационном тесте [15, 26, 128].

Диагноз АР устанавливали на основании характерных симптомов заболевания (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд, чувство жжения в носу), зависимости их появления от контакта с виновным аллергеном, результатов аллергологического обследования и заключения ЛОР-врача [114].

Диагноз поллиноз устанавливали на основании характерных клинических симптомов (аллергический конъюнктивит, ринит и др. симптомы) в период цветения растений [114].

Диагноз атопический дерматит устанавливали при наличии сухости кожных покровов, лихенификации, трещин, мокнутия и шелушения на сгибательных поверхностях конечностей, симметричности поражения, возникновение болезни в детском возрасте, с обострениями весной и осеннее – зимний период [7, 120].

Диагноз хронической крапивницы устанавливали при наличии типичных кожных проявлений уртикарной сыпи, сохраняющейся более 2-х недель подряд или рецидивирующей на протяжении более года [120].

Аллергологическое обследование пациентов включало: изучение аллергологического анамнеза в отношении провоцирующей роли бытовых, пищевых, эпидермальных, пылевых и лекарственных аллергенов. Изучались условия жизни, для взрослых – оценивалась роль производственных факторов. Учитывали факторы экспозиции и элиминации потенциальных аллергенов, наследственность по аллергическим и бронхообструктивным заболеваниям, перенесенные в прошлом аллергические реакции. Результаты изучения аллергологического анамнеза были использованы для выбора спектра предполагаемых аллергенов, роль которых подтверждалась путем определения специфических IgE в сыворотке крови больных. Общий анализ крови и иммунологическое исследование сыворотки крови с определением концентрации в крови уровня общего и специфического IgE проводили на базе медицинской клинико-диагностической лаборатории KDL. Содержание общего IgE в сыворотке крови определялся методом количественного иммуноферментного анализа. В норме содержание IgE в сыворотке крови здоровых людей составляет не более 100 МЕ/мл. Специфические IgE определялись с помощью иммуноферментного анализа.

2.4.2. Спирометрия.

Традиционную спирометрию путем регистрации скорости воздушного потока и оценки петли поток/объем для исследования функции внешнего дыхания проводили на аппарате «Спиро - Спектр», производство ООО «Нейрософт», г. Иваново.

Основные оцениваемые параметры:

- жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л, %),
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л, %),
- объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, л, %),
- индекс Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ, %),
- модифицированный индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ %),
- пиковая скорость выдоха (ПСВ, л/сек, %),
- средняя объемная скорость выдоха в интервале от 25% до 75% ЖЕЛ. (СОС₂₅₋₇₅, л, %),
- максимальная объемная скорость на уровне 25% , 50%, 75% форсированной ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ л/сек),
- минутную вентиляцию легких (МВЛ л, %).

Фиксировали наилучшие данные по трем попыткам. Оценка результатов проводилась согласно границам норм. Полученные результаты выражались в процентах от должных величин. Нарушение функции внешнего дыхания определялось при снижении любого из перечисленных критериев менее 80% от должных величин, рассчитанных по уравнениям предсказания Knudson. Изменения Индекса Тиффно и модифицированного индекса Тиффно признавались значимыми при снижении менее 70%. Группе пациентов проводили бронхомоторный тест с использованием комбинированного бронхолитического препарата беродуал с помощью ультразвукового небулайзерного ингалятора. Доза беродуала составляла 1 мл (500 мкг фенотерола, 250 мкг ипратропиума бромид). Результаты теста оценивали с помощью показателей традиционной и электроимпедансной

спирометрии. Положительным считали тест, вызывающий увеличение ОФВ₁ и/или ПСВ на 12%, а абсолютный прирост – более 200 мл. [99, 117]. Способ расчета бронходилатационного ответа проводили методом процентного отношения абсолютного прироста к исходному показателю ОФВ_{1исх.} (%):

$$\text{ОФВ}_1 \text{ исх. (\%)} = \frac{(\text{ОФВ}_1 \text{ дилат.} - \text{ОФВ}_1 \text{ исх.}) \times 100\%}{(\text{ОФВ}_1 \text{ дил.} + \text{ОФВ}_1 \text{ исх.}) / 2}$$

2.4.3. Электроимпедансная спирометрия.

Электроимпедансная спирометрия выполнялась с использованием нетбука Acer Aspire One D257, оснащенного программой для ЭВМ «БИА-лаб» [103] и ультразвукового ингалятора Муссон-3. Применяли биполярный метод импедансометрии, при котором один электрод устанавливался на грудной клетке пациента, либо одновременно в VI межреберье по средним подмышечным линиям с обеих сторон, либо поочередно справа и слева. Второй электрод располагался в мундштуке ингалятора и не имел непосредственного контакта с телом пациента. В момент измерения электрического импеданса, нетбук включался в режиме работы от аккумулятора и не имел подключения к сети переменного тока. Электрическая цепь замыкалась через дыхательные пути больного и мундштук ингалятора, во время ингаляции аэрозоля 0,9% раствора натрия хлорида. Измерительный модуль был тестирован на стандартных сопротивлениях и эталонах емкостного сопротивления в диапазонах от 2000 до 100 000 Ом и от 2 пФ до 1 мкФ. С целью измерения импедансных характеристик применялся оригинальный аппаратно-программный комплекс «БИА-лаб Спиро», основанный на биполярном принципе регистрации биоэлектрического импеданса в диапазоне 20 Гц - 20 КГц. Использовался автоматический поличастотный метод регистрации не менее 576000 измерений анализируемых параметров (модульного значения импеданса $|Z|$ и фазового угла сдвига φ) на каждом из 6 диапазонов частот зондирующего

переменного тока: 20, 98 Гц, 1, 5, 10 и 20 КГц. Время исследования на каждом частотном диапазоне составляло 3 секунды. Общее время регистрации данных – 18 секунд, время исследования около 1 мин.

Применяли электрический ток малой мощности (ток синусоидальный, напряжение 0,3-3 В, сила тока 0,3 мА). Использовались пластинчатые электроды, сделанные из технической стали, размеры составляли: первого электрода, размещенного в мундштуке ингалятора, – 10x40 мм, второго, размещенного на грудной клетке пациента – 20x80 мм (рисунок 2).

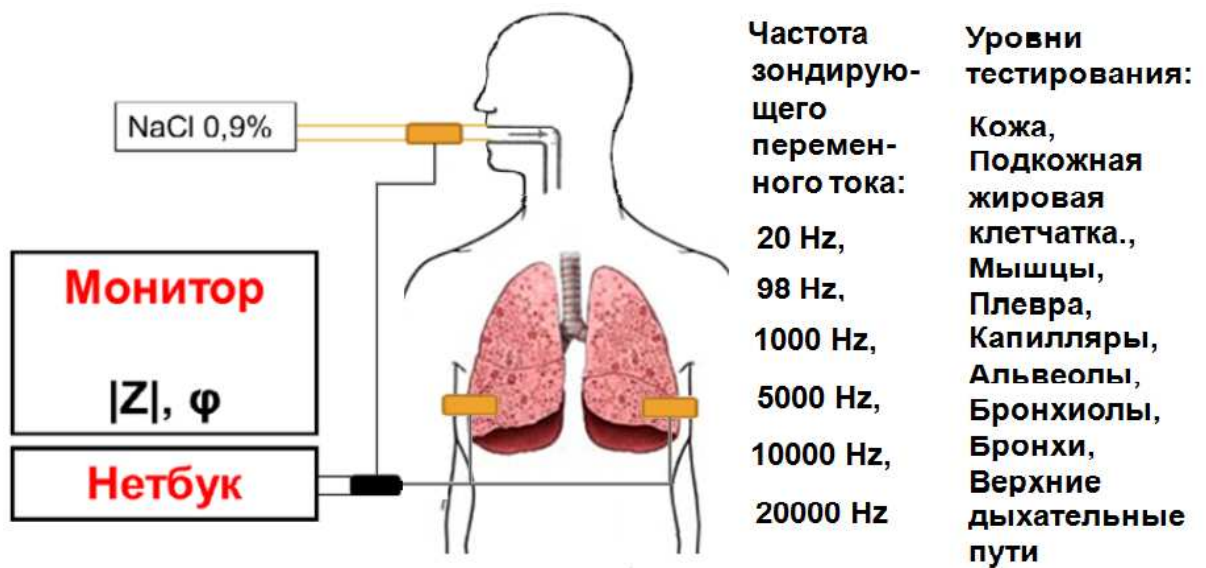


Рисунок 2. Схема наложения электродов и расположения соединительных кабелей при выполнении электроимпедансной спирометрии.

Методика импедансной спирометрии заключалась в следующем. Тестирование проводят утром перед завтраком или через 2 часа после еды. Первый объединенный (токовый и измерительный) электрод, размером 80 x 15 мм, накладывали на кожу грудной клетки по средней подмышечной линии на уровне VI межреберья одновременно на симметричные участки по средним подмышечным линиям справа и слева на уровне VI межреберья (3-й вариант). Второй объединенный электрод располагался в мундштуке ультразвукового небулайзера (рисунок 3). Электроды подключали к программно-аппаратному комплексу «БИА-лаб Спиро», включали прибор в

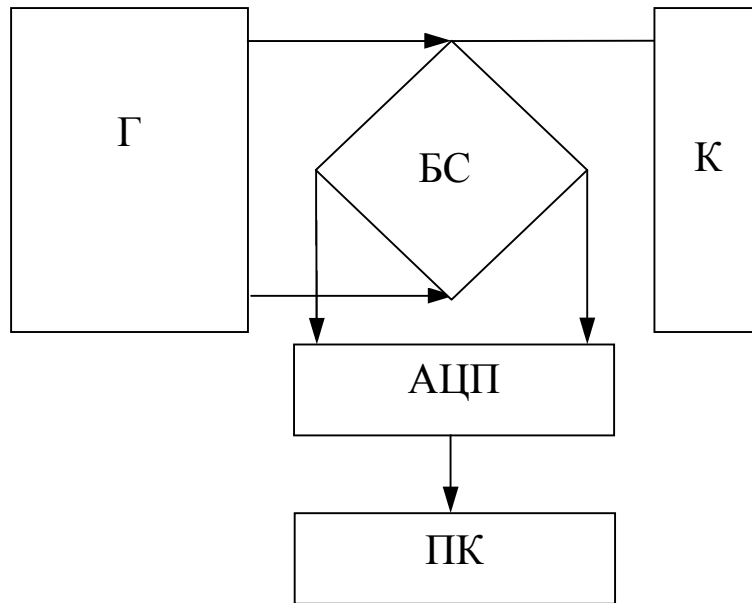
режиме посекундной визуализации результатов на частоте 20000 Гц. Начинали ингаляцию 0,9% раствора хлорида натрия, на фоне которой (через 1-3 минуты от начала ингаляции) осуществляли запись результатов исследования на частотах зондирующего переменного тока 20, 98, 1000, 5000, 10000 и 20000 Гц.



Рисунок 3. Методика выполнения электроимпедансной спирометрии.

2.5. Экспериментальное исследование электрического импеданса аэрозолей.

Экспериментальные исследования электрофизических свойств аэрозолей выполнены при консультативной поддержке и участии заведующего кафедрой компьютерных систем и телекоммуникаций доктора физико-математических наук, профессора М.А. Марценюка, доктора физико-математических наук, доцента кафедры компьютерных систем и телекоммуникаций А.Л. Зуева и аспиранта кафедры компьютерных систем и телекоммуникаций ГБОУ ВПО ПГНИУ Я.В. Мишланова. Экспериментальная установка для исследования потоков биологических аэрозолей имеет в составе: источник потока аэрозоля, измерительную камеру и измерительное устройство (рисунок 4).



где:

- *Г* — генератор синусоидального напряжения
- *БС* — блок сопряжения
- *К* — рабочая камера
- *АЦП* — аналого-цифровой преобразователь
- *ПК* — персональный компьютер

Рисунок 4. Схема экспериментальной установки.

Для получения аэрозоля использовались 2 концентрации электролита: 0,9% и 10% растворы хлорида натрия, а также 2 небулайзерных ультразвуковых ингалятора, различающиеся по размерам генерируемых частиц и скорости потока аэрозоля. Ингалятор Муссон-3 имеет мощность 0,4 мл в мин и не менее 80% генерируемых частиц имеют размер менее 4 мкм, в то время как остальная часть – 20% – может иметь размер до 100 мкм, т.е. ингалятор вырабатывает как мелкодисперсную, так и крупнодисперсную фракции (рисунок 5). Этот ингалятор был использован для получения аэрозолей растворов хлорида натрия обеих указанных концентраций. Поток аэрозольных частиц 10% раствора хлорида натрия создавали при помощи профессионального ультразвукового небулайзерного ингалятора Omron UltraAir NE-U17-E, средний размер аэрозольных частиц которого составляет 2-8 мкм, а скорость потока от 1 до 17 м/сек (рисунок 6).



Рисунок 5. Ультразвуковой небулайзерный ингалятор Гейзер (Муссон-3).

Технические характеристики ингалятора Муссон-3:

Наименование	Значение
Напряжение питания (В)	220±22
Рабочая частота (МГц)	2,64
Диаметр 80% распыляемых частиц не более (мкм)	4
Производительность распыления жидкости не менее (мл/мин)	0,4



Рисунок 6. Профессиональный ультразвуковой небулайзерный ингалятор Omron UltraAir NE-U17-E.

Технические характеристики ингалятора:

- Возможность непрерывной эксплуатации в течение 72 часов;
- Функция регулировки воздушного потока и скорости распыления;
- Регулируемый размер аэрозольных частиц (2-8 мкм);
- Регулируемая производительность до 3,8 мл/мин;
- Возможность регуляции скорости потока аэрозольных частиц от 1 до 17 м/сек.;
- Возможность подключения дополнительных принадлежностей;
- Сертификация в соответствии с Европейским стандартом EN 13544-1.

Измерение электрического импеданса выполняли RCL-метром (GW-Instek 78105G). Технические характеристики прибора следующие: частотный диапазон 20 Гц – 5 МГц, разрешение 6 десятичных разрядов, уровень напряжения 10 мВ – 2 В, базовая точность измерения 0,1 %.

Измерения электрического импеданса исследуемых сред выполняли в биполярном режиме, объединяя токовый и потенциальные электроды. Зондирующий переменный электрический ток имел различную частоту: 20, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 20000, 30000, 40000 и 50000 Гц, уровень напряжения задавался – 2 В. Выполнение измерений при помощи LCR-метра осуществлялось путем подключения к нему персонального компьютера. Была написана программа, которая выполнялась на персональном компьютере и обеспечивала выполнение серии из 10 измерений электрического импеданса (дублей) на каждой частоте электрического тока среды, помещённой в измерительную ячейку, а также сохранение результатов в файл. RCL-метр вместе с небулайзерным ультразвуковым ингалятором Omron UltraAir NE-U17-E показаны на рисунке 7.



Рисунок 7. RCL-метр GW-Instek 78105G вместе с ультразвуковым небулайзерным ингалятором Omron UltraAir NE-U17-E и измерительной камерой

Для измерения электрического импеданса использовалась измерительная камера, которая представляла собой полистероловую трубку диаметром 10 мм и длиной 70 мм. Использовались хлоридсеребряные электроды размером 25x8 мм, межэлектродное расстояние составляло 3 мм. Электродные пластины располагались внутри камеры в одной плоскости, вблизи одной из стенок полой трубки (рисунок 8,9).



Рисунок 8. Изображение измерительной камеры для экспериментальных исследований электроимпедансных свойств аэрозолей хлорида натрия.

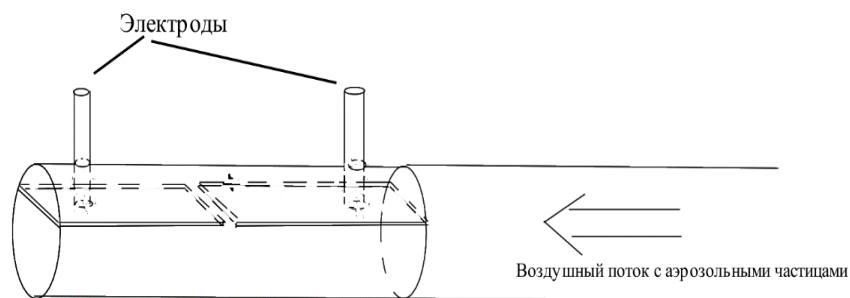


Рисунок 9. Схема подключения рабочей камеры для экспериментальных исследований электроимпедансных свойств аэрозолей хлорида натрия к ингалятору.

План эксперимента предусматривал включение с прогреванием ингаляторов согласно требованиям инструкции по эксплуатации, заполнение рабочей камеры ингалятора, подключение измерительной камеры при помощи гофрированного шланга (в комплекте к ингалятору). RCL-метр предварительно включался, согласно инструкции по эксплуатации. Измерительный прибор присоединялся к электродам рабочей камеры и компьютеру электрическими кабелями. В дальнейшем управление RCL-метром осуществлялось при помощи интерфейса компьютера, согласно инструкции при одновременном включении ингалятора. Рабочую камеру небулайзера заполняли требуемым раствором хлорида натрия, и переключения скорости потока аэрозоля и размера частиц – ручками на панели ультразвукового небулайзерного ингалятора Omron UltraAir NE-U17-E.

2.6. Статистическая обработка результатов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 8.0. Первым этапом статистического анализа являлась проверка всех признаков на распределение. Большинство

статистических признаков, подлежащих оценке, имели нормальное распределение и были представлены в работе как $M \pm \sigma$ (среднее значение признака \pm стандартное отклонение). Признаками, имеющими распределение, отличное от нормального, являлись: возраст, тяжесть течения БА и ХОБЛ.

Для выявления существенных различий по порядковым признакам в независимых группах (здоровые и больные БА и/или ХОБЛ) использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение трех независимых групп по одному количественному признаку проводилось непараметрическим методом Краскела–Уоллиса. Для определения достоверности различий признака в динамике наблюдения (результаты бронхомоторного теста) применяли Т-критерий Вилкоксона. Различия показателей считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена для ранговых значений. Оценка предикторной ценности показателей проводилась с использованием метода линейной регрессии [27, 94].

Для оценки эффективности и точности диагностических тестов применялся метод, основанный на анализе ROC кривой (Receiver Operator Characteristic). Для получения численного значения клинической значимости теста и сравнения двух тестов использовали площадь под кривой AUC (Area Under Curve) [166]. Качество модели определялось по экспертной шкале значений AUC (таблица 2.6.1).

Таблица 2.6.1.
Экспертная шкала значений AUC.

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	Отличное
0,8–0,9	Очень хорошее
0,7–0,8	Хорошее
0,6–0,7	Среднее
0,5–0,6	Неудовлетворительное

ROC анализ предусматривает сравнение чувствительности и специфичности для оценки диагностической эффективности полученной математической модели [166].

- Диагностическая чувствительность (Se) – способность выявить максимальное количество больных из числа обследованных, $a/(a+c)$ в %;
 - Диагностическая специфичность (Sp) – способность выявить максимальное количество здоровых из числа обследованных $d/(d+b)$ в %;
 - Отношение шансов (OR) – это отношение шанса наступления исхода в группе воздействия определенного фактора к шансу наступления исхода в контрольной группе, ad/bc ;
- где a – это количество истинно положительных результатов, b – это количество ложно – положительных результатов, c – количество ложно – отрицательных результатов, d – это количество истинно отрицательных результатов исследования.

С целью получения данных о диагностической значимости параметров электроимпедансной спирометрии на каждой частоте зондирующего переменного тока был применен метод множественной логистической регрессии, который позволяет выполнять математическое моделирование.

Были построены 3 модели на трех блоках пациентов: 1 блок включал больных бронхообструктивными заболеваниями, 2 блок – практически здоровых лиц, 3 блок больные аллергическими заболеваниями. Модели строили методом пошаговой проверки каждого показателя. В окончательную модель включали показатели, имеющие наибольшую диагностическую эффективность. Так как референтная оценка носила альтернативный характер, а изучаемые тесты давали количественный результат, использовался такой параметр, как точка деления. Точка деления – величина оптимального сочетания чувствительности и специфичности метода. Повышение этих операционных характеристик считали достоверным основанием для качественной оценки.

ГЛАВА III.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований I группы наблюдения.

В 1 группе наблюдения представлены 27 больных, среди которых 20 больных БА и 7 больных ХОБЛ, имеющих клинические симптомы и функциональные критерии бронхиальной обструкции. Среди 20 больных БА на момент исследования 12 больных (60%) предъявляли жалобы, касающиеся основного заболевания: повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов, кашель, одышка, приступы затрудненного дыхания; 8 пациентов (16%) отмечали кашель по ночам и/или ранним утром. Появление симптомов БА после контакта с аллергеном или неспецифическими ирритантами, и/и после физической нагрузки выявлено у 9 пациентов (45%). При аускультации у 50% больных выслушивались разнотональные сухие и влажные хрипы в легких. Частые простудные заболевания, которые продолжаются более 10 дней и сопровождаются обострением симптомов бронхиальной обструкции, отмечали 5 пациентов (25%). В тоже время, выраженность симптомов уменьшалась от применения противоастматических препаратов. Обострение БА (стационарное лечение, изменение плана лечения) отмечали 4 пациента. Характеристика клинических симптомов больных БА представлена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1.

Характеристика клинических симптомов у больных БА I группы

Больные БА I группы	Количество дневных симптомов (в неделю)	Количество ночных симптомов (в месяц)	Количество обострений (в год)	Потребность в β_2 агонистах. (количество в неделю)
20	10,9±5,9	6,9±2,1	1,4±0,5	11,5±3,2

На момент исследования 70% (N=14) больных БА получали базисную терапию: ингаляционными нестероидными противовоспалительными

препараты (недокромил или кромогликат натрия) – 45%, ингаляционными стероидами (будесонид, флутиказон) в низких и средних дозах – 21%, а также комбинированную ингаляционную терапию (ингаляционные ГКС + β_2 -агонист) серетид (флутиказон/сальмотерол) и симбикорт (будесонид/фориотерол) в низких и средних дозах не менее 1 месяца. Несмотря на базисную терапию у 20% пациентов сохранялись симптомы БА в виде периодических приступов кашля и эпизодов одышки, чаще всего на фоне ОРВИ, что не позволяет считать течение БА контролируемым. 30% пациентов на момент исследования не получали лечения.

Больные ХОБЛ (7 человек) предъявляли жалобы, касающиеся основного заболевания (усиление одышки и кашля, увеличение мокроты). Усиление одышки при физической нагрузке отмечали 2 пациентов (29%), персистирующая у 5 пациентов (71,4%), у всех больных эпизодически появляющийся кашель, чаще непродуктивный с отхождением мокроты. Все больные ХОБЛ на момент исследования получали комбинированную ингаляционную терапию (ингаляционные ГКС + β_2 -агонист).

Исследование функции внешнего дыхания больных I группы наблюдения выполняли в сравнении с IV группой практически здоровых лиц. Всем пациентам I и IV групп одновременно с традиционным методом выполняли электроимпедансную спирометрию. Все объемные и скоростные показатели спирометрии у больных I группы были достоверно ниже результатов обследования группы практически здоровых лиц, и указывали на умеренные и тяжелые бронхообструктивные нарушения (таблица 3.1.2.).

Анализ результатов показателей электроимпедансной спирометрии установил достоверное увеличение $|Z|$ в группе больных бронхолегочными заболеваниями по сравнению с группой здоровых лиц на частотах 20, 98, 1000, 10000 и 20000 Гц и угла φ на частотах 20, 98 и 1000 Гц (таблица 3.1.3.).

Таблица 3.1.2.
Сравнительный анализ результатов традиционной спирометрии у больных
бронхолегочными заболеваниями и группой здоровых лиц.

Параметры	1 группа (n=27)	IV группа (n=34)	p
ЖЕЛ%	86,0±6,4	97,8±9,3	0,0001
ФЖЕЛ%	76,2±6,1	99,5±10,5	0,0001
ОФВ ₁ %	58,9±9,4	95,5±8,6	0,000
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	68,2±9,7	96,7 ±11,6	0,0000
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	76,8±9,5	98,1±9,5	0,0176
СОС%	57,7±20,9	89,5±8,7	0,0001
ПСВ	71,6±14,3	91,1±10,3	0,0002
МОС ₂₅ %	64,9±26,9	90,6±7,3	0,0001
МОС ₅₀ %	65,2±26,9	90,2±8,4	0,0000
МОС ₇₅ %	68,8±25,7	85,5±9,6	0,0002
МВЛ%	70,8±17,8	87,9±21,8	0,0001

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна – Уитни.

Таблица 3.1.3.
Сравнительный анализ результатов показателей электроимпедансной
спирометрии между группами больных бронхолегочными заболеваниями
и группой здоровых лиц.

Пара метры	Частота зондирующего тока (Гц)	I группа (n=27)	IV группа (n=34)	p
Z	20	79687,1±51532,6	28300,4±10256,1	0,0000
	98	50795,5±33668,4	19530,6±9221,9	0,0000
	1000	36080,9±28743,5	9929,9±4196,1	0,0000
	5000	15285,9±7275,9	5690,0±2591,7	0,0011
	10000	7943,9±41741	2698,4±1366,6	0,0108
	20000	5524±3093,7	1628,4±1366,6	0,0123
φ	20	-25,9±16,0	-33,9±14,5	0,0292
	98	-20,1±9,9	-30,1±15,6	0,0033
	1000	-15,6±8,5	-23,3±11,4	0,0047
	5000	-13,1±10,3	-16,8±11,0	0,2155
	10000	-10,1±8,5	-12,4±6,5	0,4226
	20000	-9,7±8,5	-10,4±8,4	0,6801

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна – Уитни.

Сравнительный анализ больных БА в зависимости от тяжести течения
заболевания выявил следующие результаты (таблица 3.1.4.).

Таблица 3.1.4.
Результаты электроимпеданной спирометрии больных БА
в зависимости от тяжести заболевания

Параметры	Частота зондирующего тока (Гц)	Легкое персистирующее течение (n=4)	Персистирующее течение средней тяжести (n=16)	p
Z	20	49857,1±5507,9	104435±58367,8	0,0050
	98	39230,1±8328,7	64658,8±46221,7	0,0849
	1000	25603,9±8024,5	50545,5±43935,8	0,0760
	5000	15703,4±9638,5	22280,9±29647,1	0,4862
	10000	6630,6±3260,5	15183,6±25497,2	0,2819
	20000	4645,4±2823,9	11015,8±19634,4	0,2983
φ	20	-31,5±7,1	-20,5±19,4	0,0865
	98	-21,3±6,7	-18,2±12,3	0,4460
	1000	-14,1±5,1	-16,7±10,1	0,4408
	5000	-7,9±1,6	-17,2±11,8	0,0162
	10000	-7,2±3,9	-13,2±10,9	0,0938
	20000	-9,3±5,9	-9,9±9,9	0,8041

Установлено, что результаты электроимпеданной спирометрии достоверно увеличивались у больных средней тяжести заболевания по сравнению с больными легким персистирующим течением.

Проведен сравнительный анализ результатов электроимпеданной спирометрии между больными БА и ХОБЛ (таблица 3.1.5).

Таблица 3.1.5.
Результаты электроимпеданной спирометрии больных БА
и ХОБЛ.

Параметры	Частота зондирующего тока (Гц)	БА (n=20)	ХОБЛ (n=7)	p
Z	20	58487,3±11718,6	144249,2±71203,3	0,0001
	98	45606,0±14264,5	75365,2±68504,3	0,0699
	1000	29169,5±7930,6	72437,2±61576,5	0,0038
	5000	14840,9±7657,2	34760,2±43450,5	0,0527
	10000	7263,3±3719,1	23465,9±38244,3	0,0636
	20000	5562,9±2858,9	15411,6±13329,2	0,1488
φ	20	-26,7±16,7	-22,7±15,4	0,5890
	98	-19,8±10,4	-17,8±10,5	0,6628
	1000	-13,8±7,9	-19,2±8,2	0,1363
	5000	-10,8±8,0	-20,3±13,1	0,0307
	10000	-7,8±5,5	-17,4±12,4	0,0098
	20000	-9,6±8,5	-11,2±8,8	0,6621

Установлено достоверное увеличение модульного значения $|Z|$ у больных ХОБЛ, что можно предположительно объяснить преимущественным поражением мелких дыхательных путей и паренхимы легких у больных ХОБЛ, что косвенно подтверждает высокую чувствительность метода электроимпедансной спирометрии при патологии МДП.

Таблица 3.1.6.
Достоверные взаимосвязи между величиной модульного значения $|Z|$ на частотах 20, 98, 1000, 5000 и параметрами традиционной спирометрии в I группе наблюдения.

Взаимосвязанные показатели		г	р
$ Z _{20}$	СОС	-0,7020	0,0000
	ПОС	-0,4128	0,0323
	МОС ₂₅	-0,5382	0,0037
	МОС ₅₀	-0,5088	0,0009
	МОС ₇₅	-0,6350	0,0003
$ Z _{98}$	ФЖЕЛ	-0,5816	0,0014
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,6058	0,0001
	ОФВ ₁	-0,6587	0,0001
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,5927	0,0011
	СОС	-0,4851	0,0103
	ПОС	-0,6004	0,0009
	МОС ₇₅	-0,4423	0,0208
	МВЛ	-0,4098	0,0337
$ Z _{1000}$	ФЖЕЛ	-0,4046	0,0362
	СОС	-0,4658	0,0143
	ПОС	-0,5276	0,0076
	МОС ₂₅	-0,4234	0,0237
	МОС ₅₀	-0,5030	0,0074
	МОС ₇₅	-0,4646	0,0146
	МВЛ	-0,4523	0,0148
$ Z _{5000}$	ЖЕЛ	-0,6801	0,0000
	ФЖЕЛ	-0,8481	0,0000
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,6689	0,0001
	ОФВ ₁	0,7583	0,0001
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,6490	0,0001
	СОС	-0,3872	0,0459
	ПОС	-0,6595	0,0001
	МОС ₅₀	-0,4004	0,0384
	МОС ₇₅	-0,4452	0,0199
	МВЛ	-0,5475	0,0031

Таблица 3.1.7.
Достоверные взаимосвязи между величиной модульного значения $|Z|$ на частотах 10000, 20000 Гц и традиционной спирометрии в I группе наблюдения.

Взаимосвязанные показатели		г	р
Z 10000	ЖЕЛ	-0,6599	0,0001
	ФЖЕЛ	-0,7993	0,0001
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,6730	0,0001
	ОФВ ₁	-0,7500	0,0000
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,6753	0,0001
	СОС	-0,4634	0,0149
	ПОС	-0,6645	0,0001
	МОС ₂₅	-0,3981	0,0396
	МОС ₅₀	-0,4559	0,0168
	МОС ₇₅	-0,4893	0,0114
	МВЛ	-0,6819	0,0014
Z 20000	ЖЕЛ	-0,6744	0,0001
	ФЖЕЛ	-0,8338	0,0001
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,6757	0,0001
	ОФВ ₁	-0,7587	0,0001
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,6643	0,0001
	СОС	-0,4388	0,0220
	ПОС	-0,6052	0,0008
	МОС ₅₀	-0,3963	0,0407
	МОС ₇₅	-0,4243	0,0273
	МВЛ	-0,5357	0,0039

Таблица 3.1.8.
Достоверные взаимосвязи между величинами угла φ электроимпедансной спирометрии и показателями традиционной спирометрии в I группе наблюдения

Взаимосвязанные показатели		г	р
φ 20	СОС	-0,3858	0,0432
	МВЛ	-0,3903	0,441
φ 98	ФЖЕЛ	-0,4076	0,0348
	СОС	-0,4688	0,0296
	ПОС	-0,3915	0,0433
φ 5000	МОС ₂₅	-0,3943	0,0417
	СОС	-0,5697	0,0019
	МОС ₇₅	-0,4139	0,0318
φ 10000	ФЖЕЛ	-0,3972	0,0400
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,4286	0,0256
	ОФВ ₁	-0,3881	0,0397
	СОС	-0,5321	0,0042
	ПОС	-0,4189	0,0296
	МОС ₇₅	-0,4238	0,0275

В I группе методом корреляционного анализа выявлены достоверные отрицательные взаимосвязи между модульным значением электрического импеданса $|Z|$ на частоте 20, 98, 1000, 5000, 10000, 20000 Гц зондирующего переменного тока, а также углом отклонения вектора напряжения тока φ на частотах 20, 98, 5000, 10000 Гц и показателями традиционной спирометрии. Наиболее высокая корреляция выявлена между измененной величиной $|Z|$ на частотах переменного зондирующего электрического тока 5000, 10000, 20000 Гц и $ОФВ_1$ (таблица 3.1.6., 3.1.7., 3.1.8.). Достоверные взаимосвязи между $|Z|$ и скоростными показателями традиционной спирометрии позволяют выдвинуть гипотезу о зависимости величины электрического импеданса от скорости воздушного потока дыхательных путей.

Для изучения взаимосвязи между частотой аллергических реакций и обнаружением бронхообструктивного синдрома методом электроимпедансной спирометрии мы провели сопоставление результатов обследования больных БА и ХОБЛ в сочетании с различными АЗ и без аллергических реакций. Из 27 пациентов, страдающих бронхообструктивными заболеваниями 51,9% (N=14) имели аллергические реакции. Из них 64,3% (N=9) больных имели сочетание БА и круглогодичного АР. Поллиноз зарегистрирован у 3 больных (21,4%). Симптомы АР предшествовали БА у 35% (N=9) пациентов, у 10% больных (N=3) начало обоих заболеваний было одновременное. Наследственную отягощенность по БА и АЗ имели 15 пациентов (56%).

У всех больных БА, имевших сочетанное течение заболевания с АР и /или АД, астма имела течение средней тяжести. Симптомы АД на момент исследования проявлялись в виде лихинефикации на сгибательных поверхностях конечностей и сухость кожных покровов.

Повышение общего IgE более 200 МЕ у обследованных больных бронхообструктивными заболеваниями определялось в 40% (N=18) случаев, из них более 500 МЕ/л у 43% (N=10), а так же у 30% (N=10) отмечалась

эозинофилия периферической крови $>5\%$. Все 4 пациента, у которых выявлено сочетание БА, АР, АД, поллиноза страдали с детского возраста. Данные клинико-лабораторных исследований представлены в таблице 3.1.9.

Таблица 3.1.9.
Результаты анамнеза и аллергологического исследования
больных БА и /или ХОБЛ в сочетании с другими АЗ.

Данные анамнеза и аллергологического обследования	Больные с АЗ (n=14)
Возраст средний (лет)	40,1±9,3
Длительность заболевания (лет)	25±10,2
Сенсибилизация к аллергенам %	
бытовым	78,6
пыльцевым	35,7
эпидермальным	71,4
пищевым	42,8
Лекарственная аллергия	21,4
Повышение IgE (%)	40,0
Эозинофилия (%)	30,1

Результаты электроимпедансной и традиционной спирометрии больных I группы в зависимости от аллергологического статуса представлены в таблицах 3.1.10., 3.1.11. Сравнительный анализ результатов электроимпедансной спирометрии выявил достоверные различия с преобладанием значений $|Z|$ на частоте 20 и 1000 Гц в группе с бронхообструктивным заболеванием без аллергических симптомов. Это можно объяснить преобладанием больных ХОБЛ в группе больных, не имеющих АЗ, а так же преимущественным поражением при ХОБЛ мелких дыхательных путей, что косвенно подтверждает чувствительность нашего метода при патологии МДП [2, 112].

Таблица 3.1.10.
Сравнительный анализ результатов электроимпедансной спирометрии
больных БОЗ в сочетании с АЗ и без АЗ.

Параметры	Частота зондирующего тока (Гц)	БОЗ с АЗ (n=14)	БОЗ без АЗ (n=13)	p
Z	20	58079,1±15490,4	112779,2±65699,2	0,0058
	98	45948,1±13331,8	64538,6±54250,8	0,2258
	1000	26444,0±6187,7	56547,4±49817,3	0,0339
	5000	17279,6±7263,1	23619,8±20817,3	0,5091
	10000	7698,4±2799,3	17021,5±29552,9	0,2502
	20000	6462,3±3183,8	11098,0±23027,7	0,4620
φ	20	-25,6±17,3	-24,3±16,6	0,8514
	98	-19,7±8,7	-19,2±12,7	0,9038
	1000	-12,7±8,4	-19,0±7,9	0,0571
	5000	-7,9±2,6	-20,2±12,0	0,0009
	10000	-7,0±6,3	-15,3±10,5	0,0217
	20000	-7,5±6,3	-11,5±11,1	0,2358

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверные различия, подтвержденные критерием Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Таблица 3.1.11.
Сравнительный анализ результатов традиционной спирометрии у больных
БОЗ в сочетании с АЗ и без АЗ.

Параметры	БОЗ с АЗ (n=14)	БОЗ без АЗ (n=13)	p
ЖЕЛ%	86,5±5,0	85,2±8,9	0,6105
ФЖЕЛ%	76,3±2,4	75,8±8,9	0,8317
ОФВ ₁ %	58,6±5,1	59,0±13,3	0,8647
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	67,9±6,6	68,6±13,1	0,9121
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	76,8±6,8	76,8±12,6	0,9977
СОС%	65,9±8,7	48,3±27,7	0,0332
ПСВ	74,9±4,8	67,3±20,6	0,1873
МОС ₂₅ %	72,9±16,0	57,7±34,9	0,1568
МОС ₅₀ %	74,3±13,9	56,3±35,6	0,0930
МОС ₇₅ %	74,2±12,9	57,3±34,3	0,0991
МВЛ%	69,4±14,5	70,1±20,6	0,9172

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна – Уитни.

В I группе пациентов с аллергическими заболеваниями выявлена прямая взаимосвязь модульного значение импеданса |Z| и отрицательная корреляция угла отклонения вектора напряжения тока φ с показателями традиционной спирометрии (таблица 3.1.12.).

Таблица 3.1.12.

Достоверные взаимосвязи между показателями электроимпедансной спирометрии и традиционной спирометрии больных БОЗ с АЗ

Взаимосвязанные показатели		r	p
Z20	ЖЕЛ	0,6858	0,0067
	ПОС	0,6254	0,0167
φ 20	СОС	-0,7239	0,0034
φ 98	СОС	-0,6187	0,0183
φ 1000	МОС ₂₅	-0,6225	0,0174
	МОС ₅₀	-0,6002	0,0232
	МОС ₇₅	-0,6613	0,0100
	МВЛ	-0,6164	0,0188
φ 5000	МВЛ	-0,5576	0,0382
φ 20000	ЖЕЛ	-0,6748	0,0081
	ПОС	-0,7295	0,0030
	МОС ₂₅	-0,5814	0,0291

В то же время, в I группе больных бронхообструктивными заболеваниями без аллергических проявлений, выявлена отрицательная взаимосвязь модульного значения импеданса $|Z|$ (3.1.14.) и показателей спирометрии, и прямая зависимость угла отклонения вектора напряжения тока φ от показателей традиционной спирометрии (таблица 3.1.13.).

Таблица 3.1.13.

Достоверные взаимосвязи между показателями электроимпедансной спирометрии угла отклонения вектора напряжения тока φ и традиционной спирометрии больных БА без АЗ

Взаимосвязанные показатели		r	p
φ 20	ПОС	0,6110	0,0347
φ 10000	ФЖЕЛ	0,5899	0,0434

Таблица 3.1.14.

Достоверные взаимосвязи между показателями электроимпедансной
спирометрии и традиционной спирометрии больных
I группы наблюдения без АЗ

Взаимосвязанные показатели		r	p
Z 20	СОС	-0,6484	0,0285
	МОС ₂₅	-0,6592	0,0196
	МОС ₅₀	-0,6556	0,0206
	МОС ₇₅	-0,6580	0,0200
Z 98	ФЖЕЛ	-0,6427	0,0024
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,7855	0,0024
	ОФВ ₁	-0,7724	0,0032
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,7369	0,0069
	ПОС	-0,6436	0,0239
	МВЛ	-0,5986	0,0397
Z 1000	МВЛ	-0,4523	0,0226
Z 5000	ЖЕЛ	-0,8321	0,0007
	ФЖЕЛ	-0,9149	0,0000
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,8478	0,0004
	ОФВ ₁	-0,8946	0,0000
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,8344	0,0007
	ПОС	-0,7115	0,0094
	МВЛ	-0,8003	0,0017
Z 10000	ФЖЕЛ	-0,8435	0,0005
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,7821	0,0026
	ОФВ ₁	-0,8272	0,0009
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,7423	0,0021
	ПОС	-0,6735	0,0163
	МВЛ	-0,7590	0,0042
Z 20000	ЖЕЛ	-0,8887	0,0001
	ФЖЕЛ	-0,8338	0,0001
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,7773	0,0029
	ОФВ ₁	-0,8460	0,0005
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,7892	0,0022
	ПОС	-0,6305	0,0279
	МВЛ	-0,6481	0,0226
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	0,0255	0,0295
	ОФВ ₁	0,6588	0,0198
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,6109	0,0348
СОС	0,6160	0,0329	

Таким образом, обследование больных БА и ХОБЛ, имеющих клинические проявления бронхообструктивного синдрома выявило, что увеличение степени бронхиальной обструкции и тяжести течения

заболевания сопровождается увеличением модульного значения электрического импеданса дыхательных путей. Более значимые изменения электрического импеданса выявлены у больных ХОБЛ. Установлены отрицательные достоверные взаимосвязи показателей электроимпедансной спирометрии с традиционными скоростными и объемными показателями функции внешнего дыхания.

3.2. Математическое моделирование показателей электроимпедансной спирометрии.

Статистическая обработка данных выявила значимые различия между показателями модульного значения электрического импеданса $|Z|$ между двумя группами наблюдения: больных бронхообструктивными заболеваниями и группой здоровых лиц. Это явилось основой для оценки диагностической эффективности изучаемых нами показателей электроимпедансной спирометрии модульного значения $|Z|$ на частотах 20, 98, 1000, 5000, 10000, 20000 зондирующего переменного тока.

На первом этапе математического моделирования выполнен многофакторный регрессионный анализ взаимосвязей электрического импеданса дыхательных путей и скоростных показателей функции внешнего дыхания, и построены бинарные модели.

Для $|Z|_{20}$ была определена точка разделения равная 45000 Ом, в случае превышения которой, чувствительность диагностики бронхообструктивного состояния составила 92,6%, специфичность – 88,2%.

Точка разделения модульного значения электрического импеданса, измеренного на частоте зондирующего электрического переменного тока 98 Гц, установлена 30000 Ом. В случае превышения указанной величины чувствительность метода составила 84,2%, специфичность – 91,2%.

Для $|Z|1000$ определена точка разделения равная 15000 Ом. Превышение данного значения указывало на наличие бронхообструктивного состояния с чувствительностью 92,6%, а специфичностью – 91,2%.

Для $|Z|5000$ точка разделения равна 8000 Ом, в случае превышения указанной величины чувствительность составила 88,9%, максимальная специфичность – 79,4%.

Точкой разделения $|Z|10000$ определено 30000 Ом, в случае превышения которой максимальная чувствительность составила 88,9%, максимальная специфичность – 70,6%.

Для $|Z|20000$ точкой разделения является число 2000 Ом. Превышение данного значения указывало на наличие бронхообструктивного состояния с чувствительностью 85,3% и специфичностью – 73,5% (таблица 3.2.1.).

Таблица 3.2.1.
Критерии диагностической чувствительности и специфичности показателей электроимпедансной спирометрии.

Показатели	Частота зондирующего переменного электрического тока					
	20	98	1000	5000	10000	20000
Se	92,6	84,2	92,6	88,9	88,9	85,3
Sp	88,2	91,2	91,2	79,4	70,6	73,5
Точки разделения ($ Z $)	45000	30000	15000	8000	3000	2000

Для получения численного значения клинической значимости теста, а также для сравнения двух тестов, использовали показатель AUC (Area Under Curve), судить о качестве которого можно по экспертной шкале для значений AUC (таблица 2.6.1.).

Для каждого показателя модульного значения электрического импеданса $|Z|$ были рассчитаны отношения шансов (ОШ) (таблица 3.2.2). Площадь под графиком (AUC) для всех показателей и указанных выше точек разделения больше 0,89, что можно оценивать как отличное качество диагностических тестов.

Таблица 3.2.2.

Площадь под кривой и отношение шансов для показателей модульного значения электрического импеданса $|Z|$.

Параметр	AUC	Отношение шансов	95%-ДИ	p
Z 20	0,97	1,88	(15,83; 555,07)	0,0011
Z 98	0,94	1,76	(12,1; 291,71)	0,0002
Z 1000	0,95	1,89	(20; 834,05)	0,0004
Z 5000	0,92	1,82	(7,17; 132,87)	0,0002
Z 10000	0,90	1,71	(4,69; 78,55)	0,0007
Z 20000	0,89	1,70	(6,81; 177,11)	0,0012

Нижняя граница доверительного интервала ОШ для выбранных точек и точек максимума больше 1, что говорит об эффективности данного метода исследования.

Для оценки информативности показателей электрического импеданса дыхательных путей больных БА и ХОБЛ проводилось построение ROC-кривых с определением площади под кривой (AUC), показывающие зависимость количества истинно положительных результатов от количества ложно отрицательных результатов. Графические модели оценивали с помощью шкалы значений площади под ROC-кривой (таблица 3.2.11.).

Площадь под кривой для частот 20 и 98 Гц зондирующего переменного тока модульного значения электрического импеданса $|Z|$ составила 0,97 и 0,94 (близка к единице), что указывает на отличное качество данных диагностических моделей (диаграмма 7,8,9.).

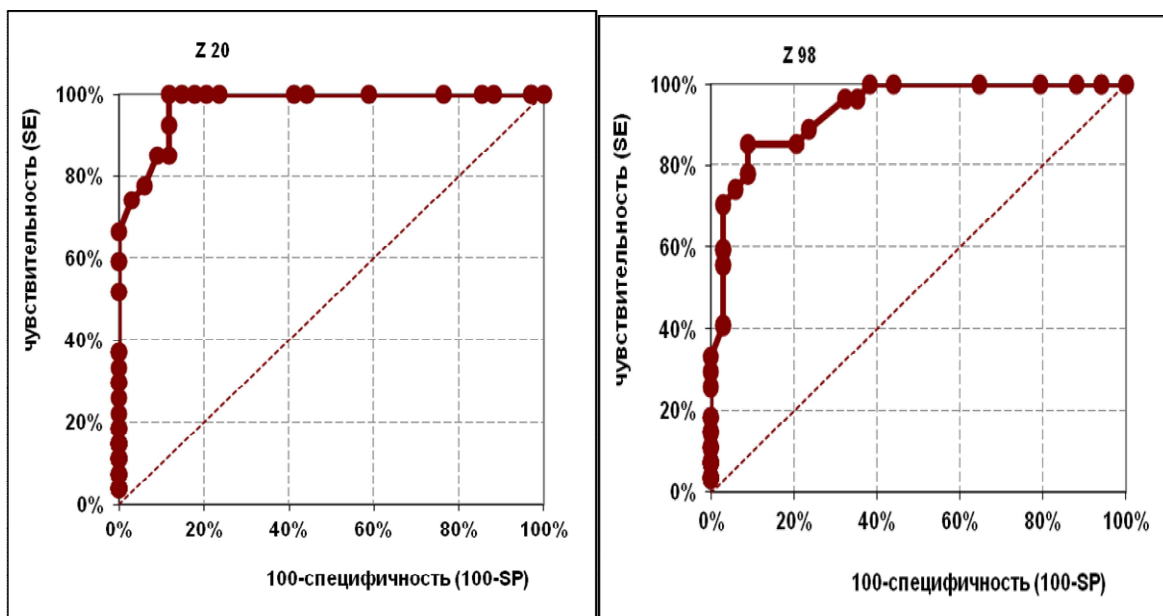


Диаграмма 7. ROC кривые оценки $|Z|$ на частотах зондирующего переменного электрического тока 20 и 98 Гц.

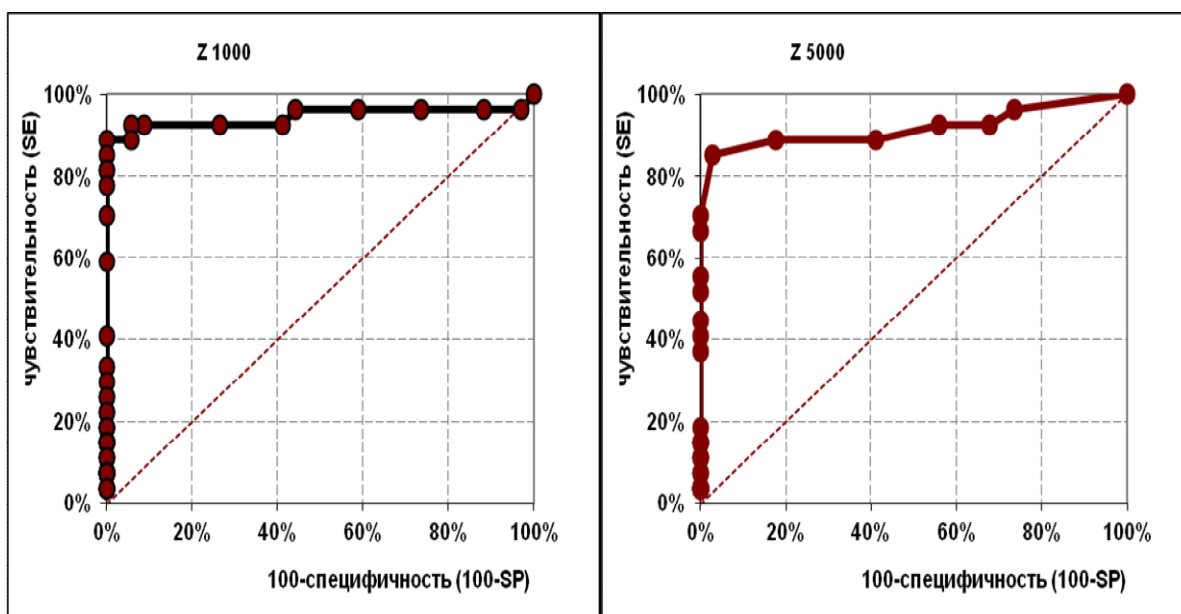


Диаграмма 8. ROC кривые оценки модульного значения $|Z|$ на частотах 1000, 5000 Гц зондирующего переменного электрического тока.

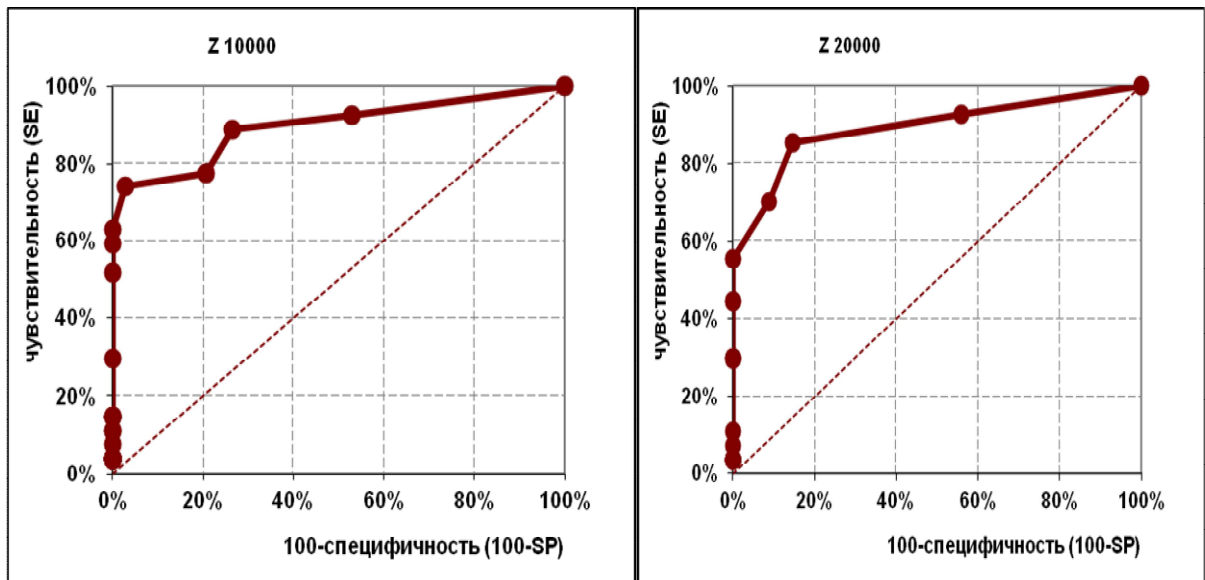


Диаграмма 9. ROC-кривые оценки модульного значения $|Z|$ на частотах 10000, 20000Гц зондирующего переменного электрического тока.

Выбрать ROC – кривую лучшего качества возможно путем сравнения величины площади под кривой между собой (диаграммы 10, 11).

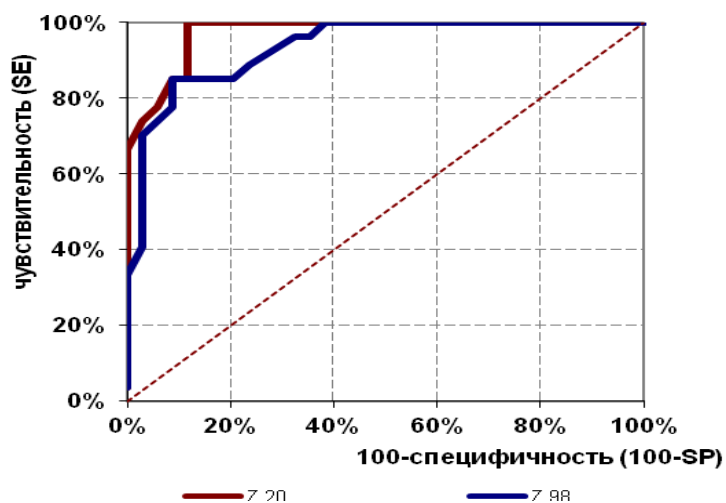


Диаграмма 10. Сравнение ROC-кривых оценки модульного значения электрического импеданса $|Z|$ зондирующего переменного тока на частотах 20 и 98Гц.

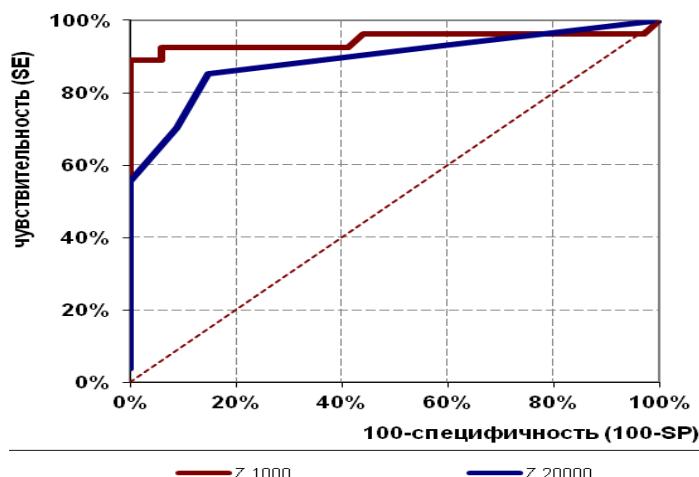


Диаграмма 11. Сравнение ROC-кривых оценки модульного значения электрического импеданса $|Z|$ зондирующего переменного тока на частотах 1000 и 20000Гц.

Сравнительный анализ ROC-кривых для модульного значения $|Z|$ измеренного на частотах 1000 и 20000Гц зондирующего переменного тока не выявил статистически значимых различий ($p=0,001$), что свидетельствует о высокой диагностической эффективности обоих показателей.

Полученные данные свидетельствуют, что ROC-анализ диагностической эффективности построенных математических моделей зависимости модульного значения электрического импеданса $|Z|$ от наличия или отсутствия БОС дает более полное и наглядное представление о диагностических возможностях и указывает на высокую эффективность метода электроимпедансной спирометрии в диагностике бронхообструктивных нарушений. Наиболее высокие операционные характеристики получены на частоте 1000 Гц, при которой чувствительность метода диагностики БОС составила 92,6 %, а специфичность 91,2%.

3.3. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований II группы наблюдения.

Группа II состояла из больных аллергическими заболеваниями, с признаками АР, АД, поллиноза, крапивницы. Анализ аллергического статуса больных II группы наблюдения установил, что у 68% пациентов отмечался отягощенный аллергологический анамнез, из них наличие аллергических реакций у обоих родителей и близких родственников отмечалась у 45,2% (N=3). У большого процента (58%) исследуемых больных II группы выявлены симптомы АР. Персистирующий АР имел волнообразное течение и сопровождался сезонными вспышками. С возрастом у 50% больных с сезонными проявлениями ринита отмечилось увеличение продолжительности обострения за счет расширения спектра виновных аллергенов, а у 10% заболевание приобрело круглогодичный характер по причине развития сенсibilизации к бытовым аллергенам. У части больных с исходной бытовой и/или эпидермальной сенсibilизацией, наоборот, с течением времени появилась пыльцевая сенсibilизация, и на фоне круглогодичных проявлений АР пациенты отмечали ухудшение в сезон пыления причиннозначимых аллергенов.

По данным объективного обследования ЛОР-врача у 50% больных отмечался отек слизистой оболочки, сужение носовых ходов, изменение цвета слизистой оболочки носа. В пользу АР свидетельствовала манифестация симптомов при контакте с причинными аллергенами, бледносерый или цианотичный цвет слизистой оболочки носа, наличие «мраморности» при передней риноскопии, у пациентов с обострением – отек носовых раковин и ярко красный цвет слизистой. Из анамнеза обращает на себя внимание низкий уровень диагностики АР на ранних стадиях заболевания и позднее направление пациентов к аллергологу (спустя 7-10 лет от дебюта заболевания). Некоторые пациенты длительное время наблюдались у оториноларинголога по поводу сопутствующей патологии и

получали неадекватную терапию. Более половины больных со временем (в среднем 6-10 лет) отметили прогрессирование симптомов заболевания, которые носили не эпизодический, а постоянный характер, их проявления стали более выраженными, а терапия – малоэффективной.

У 19% (N=4) пациентов аллергическое заболевание в форме АД выявлено в детском возрасте. Большинство пациентов отмечали четкую связь обострений с психоэмоциональными факторами, и все исследуемые наблюдали значительное улучшение в летний период времени. В период исследования у больных АД отмечалась ремиссия, у 2 человек были выявлены очаги лихенификации на коже предплечий, лучезапястных суставов, в локтевых сгибах, отмечался легкий зуд и сухость кожных покровов. У всех больных с АД наблюдался стойкий белый дермографизм. Профессиональная вредность выявлена у 4 человек. Продолжительность болезни 1-30 лет ($17,8 \pm 10,7$ лет).

По данным анамнеза и обследования почти у 50% пациентов отмечалась поливалентная сенсibilизация. Из обследованных пациентов ПА наблюдалась у 6 (28,6%) больных, из которых 2 пациента в виде отеков Квинке, обострения хронической крапивницы.

У 18,2% больных отмечались аллергические реакции на прием медикаментов, среди которых первое место занимали антибиотики и сульфаниламидные препараты, что, по-видимому, связано с частым и неоправданным их применением в лечении ОРВИ и обострения хронических заболеваний.

Повышение общего IgE определялось у 76,2% (N=16) обследованных больных, из них >200 кЕ/л у 56,2% (N=9), а так же у 47,6% (N=10) отмечалась эозинофилия $>5\%$. Результаты клинико-лабораторного исследования представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1.
Результаты анамнеза и аллергологического исследования больных АЗ.

Данные анамнеза и аллергологического обследования	Больные БА и АЗ n=14	Больные АЗ n=21
Возраст средний (лет)	40,1±12,1	33,7±11,9
Длительность заболевания (лет)	25±13,1	17,8±10,5
Сенсибилизация к аллергенам %		
бытовым	78,6	57,1
пыльцевым	35,7	42,6
эпидермальным	71,4	42,8
пищевым	42,8	28,6
Лекарственная аллергия	21,4	14,3
Повышение IgE (%)	40,0	76,2
Эозинофилия (%)	30,1	47,6

При исследовании II группы больных в сравнении с группой здоровых лиц, изучались показатели традиционной электроимпедансной спирометрии. Сравнительная характеристика результатов между больными АЗ и здоровыми лицами представлена в табл. 3.3.2. и 3.3.3.

Таблица 3.3.2.
Средние величины показателей традиционной спирометрии в группе больных аллергическими заболеваниями и группе здоровых лиц.

Параметры	II группа (n=21)	IV групп (n=34)	p
ЖЕЛ%	93,0±11,7	97,8±9,3	0,1006
ФЖЕЛ%	92,9±11,6	99,5±10,5	0,0339
ОФВ ₁ %	82,5±6,1	95,5±8,6	0,0000
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	89,7±10,1	96,7±11,6	0,0255
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	89,6±8,7	98,1±9,5	0,0014
СОС%	84,4±9,8	89,5±8,7	0,0526
ПСВ	85,1±6,2	91,1±10,3	0,0202
МОС ₂₅ %	92,1±10,7	90,6±7,3	0,5322
МОС ₅₀ %	89,6±7,8	90,2±8,4	0,0011
МОС ₇₅ %	87,8±5,7	85,5±9,6	0,3190
МВЛ%	86,2±11,3	87,9±21,8	0,2088

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна – Уитни.

Анализ полученных результатов показал достоверное снижение средних величин ФЖЕЛ%, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ%, ОФВ₁/ФЖЕЛ%, ПСВ% и МОС₅₀% в пределах нормальных значений в группе больных с аллергическими заболеваниями, относительно здоровых лиц, и повышение средних величин |Z| на частоте зондирующего тока 20, 98, 1000, 5000, 10000, 200000 Гц при выполнении электроимпедансной спирометрии.

Таблица 3.3.3.
Средние величины показателей электроимпедансной спирометрии в группе больных аллергическими заболеваниями и группе здоровых лиц.

Параметры	Частота зондирующего тока (Гц)	II группа (n=21)	IV групп (n=34)	p
Z	20	45102,6±15924,6	28300,4±10256,1	0,0000
	98	31784,3±14096,3	19530,6±9221,9	0,0002
	1000	22350,1±8751,8	9929,9±4196,1	0,0000
	5000	14807,7±5,990,8	5690,0±2591,7	0,0000
	10000	8563,5±1918,9	2698,4±1366,6	0,0000
	20000	3043,1±2292,9	1628,4±1366,6	0,0016
φ	20	-21,3±11,2	-33,9±14,5	0,0013
	98	-14,9±10,1	-30,1±15,6	0,0002
	1000	-13,9±6,8	-23,3±11,4	0,0011
	5000	-9,2±3,1	-16,8±11,0	0,0033
	10000	-12,3±8,1	-12,4±6,5	0,9815
	20000	-6,4±2,2	-10,4±8,4	0,0356

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна – Уитни.

Таблица 3.3.4.
Достоверные взаимосвязи между показателями традиционной и электроимпедансной спирометрии в II группе наблюдения

Взаимосвязанные показатели		r	p
Z20	МОС ₂₅	0,4630	0,0350
φ20	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,4962	0,0221
φ1000	ЖЕЛ	-0,4630	0,0352
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,5770	0,0006
φ10000	ЖЕЛ	-0,7406	0,0000
	МОС ₂₅	-0,3981	0,0396

Установлены корреляционные взаимосвязи модульного значения электрического импеданса Z20 и МОС₂₅, а так же выявлены обратные

взаимосвязи фазового угла отклонения вектора напряжения тока на частотах 20, 1000, 10000 Гц зондирующего переменного электрического тока с показателями спирометрии: $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, ЖЕЛ, $МОС_{25}$ (таблица 3.3.4.).

В ходе изучения аллергологического анамнеза больных бронхообструктивными заболеваниями в сочетании с аллергическими реакциями I группы и больных аллергическими заболеваниями без наличия БОС II группы, значимого отличия по сенсibilизации к аллергенам, повышению общего IgE и эозинофилии в периферической крови нет (таблица 3.3.1.). Обращает внимание, что средний возраст и длительность заболевания у больных БОС достоверно выше. В обеих изучаемых группах высокий процент больных с поливалентной сенсibilизацией, во II группе более высокий процент частоты повышения показателя общего IgE.

Мы провели сопоставление показателей электроимпедансной и традиционной спирометрии между больными I и II групп.

Таблица 3.3.5.
Сравнительный анализ результатов электроимпедансной спирометрии у
больных I и II групп.

Параметры	Частота зондирующего тока (Гц)	I группа	II группа	p
Z	20	79687,1±51532,6	45102,6±15924,6	0,0029
	98	50795,5±33668,4	31784,3±14096,3	0,0126
	1000	36080,9±28743,5	22350,1±8751,8	0,0298
	5000	15285,9±7275,9	14807,7±5,990,8	0,3681
	10000	7943,9±41741	8563,5±1918,9	0,4773
	20000	5524±3093,7	3043,1±2292,9	0,1193
φ	20	-25,9±16,0	-21,3±11,2	0,3725
	98	-20,1±9,9	-14,9±10,1	0,1375
	1000	-15,6±8,5	-13,9±6,8	0,4367
	5000	-13,1±10,3	-9,2±3,1	0,0784
	10000	-10,1±8,5	-12,3±8,1	0,5391
	20000	-9,7±8,5	-6,4±2,2	0,1003

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверные отличия по критерию Манна – Уитни.

Выявлены статистически значимые различия между показателями электроимпедансной и традиционной спирометрии в I и II группах больных. В группе больных БОЗ модульное значение электрического импеданса $|Z|$ на частотах 20, 98, 1000 Гц, достоверно выше показателей больных АЗ. Аналогично различаются и показатели традиционной спирометрии, подтверждающие наличие БОС у больных I группы, но не позволяющие выявить функциональные нарушения у больных II группы наблюдения.

Таблица 3.3.6.
Сравнительный анализ результатов традиционной спирометрии у больных I и II групп.

Параметры	I группа (n=27)	II группа (n=21)	p
ЖЕЛ%	86,0±6,4	93,0±11,7	0,0112
ФЖЕЛ%	76,2±6,1	92,9±11,6	0,0000
ОФВ ₁ %	58,9±9,4	82,5±6,1	0,0000
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	68,2±9,7	89,7±10,1	0,0000
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	76,8±9,5	89,6±8,7	0,0000
СОС%	57,7±20,9	84,4±9,8	0,0000
ПСВ	71,6±14,3	85,1±6,2	0,0001
МОС ₂₅ %	64,9±26,9	92,1±10,7	0,0000
МОС ₅₀ %	65,2±26,9	89,6±7,8	0,0002
МОС ₇₅ %	68,8±25,7	87,8±5,7	0,0006
МВЛ%	70,8±17,8	86,2±11,3	0,0012

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна – Уитни.

Мы применили электроимпедансные диагностические критерии бронхиальной обструкции, установленные в результате сравнительного анализа данных электроимпедансной спирометрии больных БОЗ и здоровых лиц (см. п. 3.1.), которые были представлены следующим образом. На частоте переменного зондирующего тока 20 Гц модульное значение $|Z|$ более 45000 Ом, на частоте 98 Гц – 30000 Ом, 1 КГц – 15000 Ом, 5 КГц – 8000 Ом, 10 КГц – 3000 Ом и 20 КГц – 2000 Ом. Бронхиальная обструкция устанавливалась в случаях превышения указанных точек разделения. В группе больных АЗ (21 человек) указанные критерии позволили выявить 9 больных (42,9%) с использованием критерия на частоте зондирующего

переменного тока 20 Гц, 10 (47,6%) на частоте 98 Гц, 16 (76,2%) на частоте 1 КГц, 15 (71,4%) на частоте 5 КГц, 21 (100%) на частоте 10000 и 10 (47,6%) на частоте 20 КГц.

Полученные данные доказывают наличие скрытой бронхиальной обструкции у всех обследованных больных II группы наблюдения. Выявлена высокая чувствительность нового метода диагностики по отношению к традиционному спирометрическому исследованию, что можно предположительно, объяснить способностью метода электроимпедансной спирометрии выявлять поражение мелких дыхательных путей.

Таким образом, установлено, что средние величины модульного значения электрического импеданса $|Z|$ у больных аллергическими заболеваниями статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц, не зависимо от наличия или отсутствия спирографических признаков бронхиальной обструкции. Это подтверждает высокую чувствительность нового метода электроимпедансной спирометрии в диагностике поражения бронхов у больных с клиническими проявлениями аллергических заболеваний.

3.4. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований III группы наблюдения.

Группа III включала в себя кровных родственников исследуемых больных бронхообструктивными и аллергическими заболеваниями. На момент исследования пациенты III группы жалоб не предъявляли. Из анамнеза известно, что большая часть обследуемых лиц в детстве имела рецидивирующий бронхит, АД, который связан с ПА, АР. В настоящее время все кровные родственники считали себя практически здоровыми.

При изучении аллергологического анамнеза у кровных родственников у 46,2% (N=6) выявлена поливалентная сенсibilизация к группе ингаляционных аллергенов (аллергенам домашней пыли, пыльцевым и

эпидермальным). В 50% случаев отмечался одинаковый спектр аллергенов у исследуемых больных и их родственников. Наличие рецидивирующего бронхита в детстве было обнаружено у 5 человек, которые на момент исследования были практически здоровы. Среди родственников, из 13 обследованных трое (17%) имели аллергический ринит, четверо в детстве наблюдались с АД, который был связан с ПА. В подростковом и более старшем возрасте признаки АД больных не беспокоили. Два человека отмечали повторные пневмонии в детстве. Два пациента с АР в подростковом возрасте получали курсы специфической алерговакцинации, методом подкожного введения постепенно возрастающей дозы водно-солевых экстрактов виновных аллергенов. Курсовое лечение проводилось на протяжении 2-4 лет. В период обследования отмечался стойкий клинический терапевтический эффект. Пациенты считали себя практически здоровыми.

Клинические анализы и величина общего IgE в сыворотке крови у родственников больных аллергическим и бронхолегочными заболеваниями были в пределах нормы. Частота сенсibilизация к аллергенам представлена в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1.
Сравнительная характеристика сенсibilизации к аллергенам кровных родственников и больных АЗ.

Характеристика	Родственники n=13	Больные АЗ n=21
Сенсibilизация к аллергенам (%)		
бытовым:	46,1	57,1
пыльцевым:	15,2	42,6
эпидермальным:	30,8	42,8
пищевым:	15,4	28,6

С целью изучения состояния бронхолегочной системы у кровных родственников, мы проводили традиционную и электроимпедансную спирометрии. Анализ полученных данных традиционного

спирометрического исследования кровных родственников и здоровых лиц достоверных различий не выявил (таблица 3.4.2.).

Таблица 3.4.2.
Сравнительный анализ результатов показателей традиционной спирометрии между группами родственников и здоровых лиц.

Параметры	III группа (n=13)	IV группа (n=34)	p
ЖЕЛ%	101,2±4,9	97,8±9,3	0,0544
ФЖЕЛ%	96,7±5,9	99,5±10,5	0,8547
ОФВ ₁ %	95,6±8,8	95,5±8,6	0,5686
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	94,2 ± 8,8	96,7 ± 11,6	0,0829
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	99,1±10,1	98,1±9,5	1,0000
СОС%	89,9±8,2	89,5±8,7	0,4201
ПСВ	93,7±6,9	91,1±10,3	0,9035
МОС ₂₅ %	93,8±6,9	90,6±7,3	0,1874
МОС ₅₀ %	92,9±10,0	90,2±8,4	0,3584
МОС ₇₅ %	88,5±8,1	85,5±9,6	0,3218
МВЛ%	88,1±8,0	87,9±21,8	0,5996

Таблица 3.4.3.
Сравнительный анализ результатов показателей электроимпедансной спирометрии между группами родственников и здоровых лиц.

Параметры	Частота зондируемого тока (Гц)	III группа (n=13)	IV группа (n=34)	p
Z	20	34482,3±13170,1	28300,4±10256,1	0,0947
	98	29038,1±14272,9	19530,6±9221,9	0,0090
	1000	12534,9±8082,3	9929,9±4196,1	0,0250
	5000	9877,8±4360,8	5690,0±2591,7	0,0017
	10000	7297,0±2049,0	2698,4±1366,6	0,0726
	20000	3812,2±1727,7	1628,4±1366,6	0,6291
φ	20	-26,2±6,9	-33,9±14,5	0,0737
	98	-22,9±6,6	-30,1±15,6	0,1136
	1000	-16,2±1,6	-23,3±11,4	0,0313
	5000	-12,1±2,4	-16,8±11,0	1,0000
	10000	-7,1±1,9	-12,4±6,5	0,0017
	20000	-4,8±2,8	-10,4±8,4	0,0257

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна – Уитни.

Сравнительный анализ результатов импедансометрического исследования группы сравнения и группы родственников выявил достоверные различия с преобладанием значений величины |Z| на частотах 98, 1000, 5000Гц, и угла φ на частотах 1000, 10000, 20000Гц в группе

кровных родственников больных аллергическими заболеваниями (табл. 3.4.3.).

Таблица 3.4.4.
Достоверные взаимосвязи между показателями традиционной и электроимпедансной спирометрии в III группе наблюдения.

Взаимосвязанные показатели		r	p
Z 20	ФЖЕЛ	-0,7471	0,0003
Z 5000	ОФВ ₁	-0,6751	0,0110
Z 10000	ОФВ ₁	-0,7404	0,0004
Z 20000	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-0,6706	0,0120
	ОФВ ₁	-0,6994	0,0081
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,7809	0,0021
	СОС	-0,7051	0,0070

При выполнении корреляционного анализа были обнаружены статистически значимые обратные взаимосвязи модульного значения электрического импеданса |Z| на частотах 20, 5000, 10000, 20000 Гц зондирующего электрического переменного тока с показателями традиционной спирометрии. Данные представлены в таблице 3.4.4.

Использование точек разделения величины модульного значения электрического импеданса |Z| на различных частотах переменного электрического тока, полученной при сравнительном анализе результатов электроимпедансной спирометрии больных I группы и группы здоровых лиц позволило получить следующие результаты. На частоте |Z| 20 Гц у 3 пациентов III группы установлены признаки бронхообструктивного состояния. На частоте 98 Гц у 2-х человек, на частоте 1000 Гц – 5 родственников имели признаки бронхообструкции, на частоте 5000 Гц – выявлено 6 человек. На частоте 10000 Гц – 13 пациентов и на частоте 20000 Гц – 11 человек.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволяют утверждать, что электроимпедансная спирометрия является высокочувствительным методом диагностики БОС, и позволяет выявить

скрытое поражение дыхательных путей среди клинически здоровых кровных родственников больных аллергическими заболеваниями.

3.5. Оценка эффективности бронхолитической терапии.

С целью изучения изменений показателей электроимпедансной спирометрии у больных бронхообструктивными заболеваниями до и после бронхомоторного теста мы провели бронходилатационную пробу с комбинированным бронхолитическим препаратом беродуал (500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропиума бромида) ингалируемого с помощью небулайзера. Перед проведением теста больным был отменен прием бронхорасширяющих препаратов. Повторное традиционное и электроимпедансное исследование функции внешнего дыхания через 40 минут после ингаляции 1 мл раствора беродуала. Установлено, что средние величины показателей бронхиальной проходимости по данным традиционной спирографии увеличивались после теста (таблица 3.5.1.). Достоверные изменения выявлены по величинам ЖЕЛ, ОФВ₁, МВЛ.

Таблица 3.5.1.

Динамика параметров традиционной спирометрии

Параметры традиционной спирометрии			р
ЖЕЛ%	78,4±20,8	90±17,2	0,0356
ФЖЕЛ%	82,2±20,2	82,2±20,2	0,0661
ОФВ ₁ %	69,3±24,6	81,0±25,9	0,0351
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	78,1±44,5	75,5±32,3	0,9234
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	70,5±23,6	75,1±25,1	0,7961
СОС%	42,1±34,1	55,2±41,1	0,4689
ПСВ	68,5±26,4	79,3±29,3	0,0864
МОС ₂₅ %	48,0±29,9	62,3±38,7	0,2503
МОС ₅₀ %	46,6±30,9	49,6±36,3	0,6018
МОС ₇₅ %	50,1±33,7	67,3±41,8	0,0913
МВЛ%	67,1±28,4	76,4±27,5	0,0299

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна – Уитни.

Параметры электрического импеданса дыхательных путей уменьшались.

Достоверные изменения выявлены по величине $|Z|_{5000}$ и 10000 Гц (таблица 3.5.1., диаграмма 12).

Таблица 3.5.2.

Динамика параметров электроимпедансной спирометрии

Параметры импедансной спирометрии		До ингаляции с бронхолитиком	После ингаляции с бронхолитиком	p
	Частота зондирующего переменного электрического тока			
Z	20	84623,4±92316,3	65444±82955,1	0,3397
	98	84025,4±95014,9	59161,1±74092,6	0,1537
	1000	81665,6±10179,4	44070±64663,5	0,0881
	5000	71229,4±88062	35216,6±49028,9	0,0500
	10000	53100,6±65969,1	33285,8±46827,2	0,0265
	20000	33809,4±44753,4	28024,6±37380	0,1208
φ	20	-17,2±29,8	-13,5±18,0	0,2167
	98	-14,3±21,2	-21,2±15,2	0,2869
	1000	-16,7±10,2	-16,5±20,4	0,5213
	5000	-24,3±17,8	-17,8±10,9	0,2663
	10000	-23,4±22,3	-18,5±12,8	0,1064
	20000	-18,6±15,2	-19,6±14,3	0,5733

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна –Уитни.

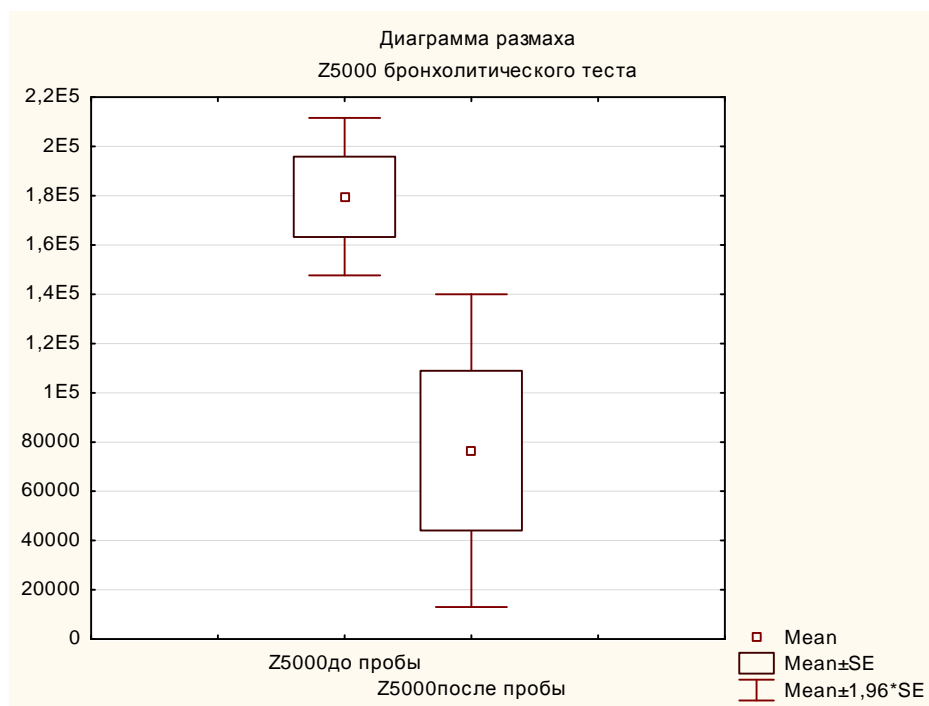


Диаграмма 12. Результаты оценки модульного значения |Z| при выполнении электроимпедансной спирометрии на частоте 5000 Гц до и после бронходилатационного теста.

Таблица 3.5.3.

Достоверные взаимосвязи между показателями традиционной и электроимпедансной спирометрии до и после бронходилатационного теста.

Взаимосвязанные показатели		г	р
φ10000 до ингаляции с бронхолитиком	ПСВ до ингаляции с бронхолитиком	-0,9942	0,0057
	ПСВ после ингаляции с бронхолитиком	-0,9575	0,0424
	МОС ₂₅ до ингаляции с бронхолитиком	-0,9540	0,0495
	МОС ₂₅ после ингаляции с бронхолитиком	-0,9647	0,0352
φ10000 после ингаляции с бронхолитиком	МОС ₇₅ до ингаляции с бронхолитиком	-0,9877	0,0122
	МОС ₇₅ после ингаляции с бронхолитиком	-0,9997	0,0002

При помощи корреляционного анализа с применением критерия Спирмена выявлены статистически значимые взаимосвязи между традиционной и электроимпедансной спирометрией. Применение двух методов обследования больных при выполнении бронходилатационного теста позволило установить достоверные отрицательные взаимосвязи фазового угла отклонения вектора напряжения тока φ на частоте 10000 Гц с показателями традиционной спирометрии ПСВ, МОС₂₅, МОС₇₅. Результаты представлены в таблице 3.5.3.

Таким образом, установлено, что показатели электроимпедансной спирометрии достоверно снижаются после бронходилатационного теста, что указывает на бронходилатационный эффект и увеличение скорости потока аэрозольных частиц. Это позволяет получить наиболее достоверные сведения об эффективности бронхолитической терапии у больных БОС.

3.6. Результаты экспериментального исследования.

Измерения электрического импеданса аэрозолей растворов натрия хлорида различных концентраций (содержащих различную концентрацию ионов) показали зависимость величины Z от насыщения раствора. При использовании ингалятора Муссон-3 аэрозоль 10% раствора имел среднюю величину $|Z|$ от 133504,1 до 194666,8 Ом (таблица 3.6.1.), причем увеличение частоты зондирующего переменного электрического тока сопровождалось уменьшением $|Z|$ и увеличением (по модулю) угла φ , что можно интерпретировать как снижение преимущественно активного сопротивления и незначительный рост реактивного.

Таблица 3.6.1.
Зависимость $|Z|$ от частоты зондирующего переменного электрического тока при измерении 0,9% и 10% растворов NaCl.

Частота зондирующего переменного электрического тока	0,9% раствор NaCl	φ	10% раствор NaCl	φ
20	$(1,62 \pm 0,20) \cdot 10^9$	-17,89 ± 1,61	$(7,40 \pm 0,91) \cdot 10^6$	-0,19 ± 0,01
100	$(8,12 \pm 0,34) \cdot 10^8$	-44,10 ± 2,38	$(3,36 \pm 1,04) \cdot 10^6$	-0,31 ± 0,08
500	$(2,27 \pm 0,09) \cdot 10^8$	-58,84 ± 1,00	$(1,67 \pm 0,16) \cdot 10^6$	-0,66 ± 0,08
1000	$(1,72 \pm 0,02) \cdot 10^7$	-64,53 ± 0,69	$(1,22 \pm 0,11) \cdot 10^6$	-0,86 ± 0,09
5000	$(4,46 \pm 0,03) \cdot 10^7$	-75,80 ± 0,16	$(8,3 \pm 0,70) \cdot 10^5$	-2,15 ± 0,19
10000	$(2,45 \pm 0,01) \cdot 10^7$	-78,06 ± 0,10	$(6,38 \pm 0,42) \cdot 10^5$	-2,99 ± 0,23
20000	$(1,30 \pm 0,01) \cdot 10^7$	-79,63 ± 0,23	$(5,07 \pm 0,30) \cdot 10^5$	-4,70 ± 0,26
30000	$(8,58 \pm 0,06) \cdot 10^6$	-80,91 ± 0,13	$(4,19 \pm 0,25) \cdot 10^5$	-5,86 ± 0,49
40000	$(6,50 \pm 0,03) \cdot 10^6$	-81,31 ± 0,13	$(3,53 \pm 0,155) \cdot 10^5$	-6,31 ± 0,39
50000	$(4,69 \pm 0,01) \cdot 10^6$	-82,13 ± 0,11	$(3,13 \pm 0,08) \cdot 10^5$	-6,97 ± 0,32

Установлено, что концентрация ионов в растворе, использованном для получения аэрозоля, оказывает существенное влияние на величину электрического импеданса, а именно увеличение концентрации хлорида натрия в 11,1 раз сопровождалось снижением модульного значения $|Z|$ на 1 порядок (в среднем в 20,5 раза на частоте 30 КГц, в 18,4 раза на частоте 40 КГц и в 15 раз на частоте 50 КГц). При этом угол φ был максимальным по модулю при исследовании аэрозолей 0,9% раствора (-80; -82 гр.), и

значительно меньше при исследовании аэрозолей 10% раствора хлорида натрия (в среднем -6; -7 гр.), что указывает на лучшую электрическую проводимость аэрозолей 10% раствора хлорида натрия (уменьшение реактивной компоненты сопротивления). Тем не менее, применение ингалятора Муссон-3, имеющего фиксированную производительность 0,4 мл в мин, не позволило измерить электрический импеданс на частотах зондирующего тока менее 30 КГц – результаты были больше допустимого диапазона измеряемых значений $|Z|$ RCL-метром (более 6 десятичных знаков, табл. 3.6.1., значения выделены жирным шрифтом).

Применение второго генератора аэрозолей – небулайзерного ингалятора Omron NE-U17, допускающего изменение скорости и интенсивности потока аэрозольных частиц, а также 10% раствора хлорида натрия позволило исследовать влияния скорости аэрозольного потока на электрический импеданс. Недостатком (для эксперимента) небулайзерного ингалятора Omron NE-U17 являлась мелкая дисперсия аэрозольных частиц, что способствовало увеличению электрического импеданса и получению значений $|Z|$ превышающих допустимый диапазон для RCL-метра. Поэтому достоверные результаты были получены на частоте зондирующего переменного тока 20 КГц и выше (в эксперименте проведены измерения на частотах 20, 30, 40 и 50 КГц, результаты измерения модульного значения $|Z|$ представлены в таблицах 2-5; (жирным цветом в таблице 3.6.1 выделены результаты выходящие за допустимый диапазон измерений).

Установлено отрицательное влияние скорости потока аэрозольных частиц 10% раствора натрия хлорида на величину модульного значения электрического импеданса. Оказалось, что чем меньше размер частиц аэрозоля, тем зависимость от скорости их потока выше. Так, увеличение скорости потока от 1 до 17 м/сек аэрозольных частиц, полученных с интенсивностью распыления 2, сопровождалось 4-х кратным достоверным снижением модульного значения $|Z|$ (таблица 3.6.2.).

Таблица 3.6.2.
Зависимость $|Z|$ от скорости потока аэрозольных частиц 10% раствора NaCl,
измеренного на частоте зондирующего электрического тока 20000 Гц.

Режим потока	Размер частиц 2	Размер частиц 4	Размер частиц 6	Размер частиц 8	Размер частиц 10
1	14192000±19321,8	3537751±39280,0	2946640±3709,6	2383876±3886,3	1804147±4558,6
3	11754810±73448,0	3141469±39644,3	2866324±23805,8	2029309±6775,7	1696768±18815,1
5	8923278±61966,1	3182574±44502,5	2717179±65418,6	1810468±15434,2	1737511±6338,1
7	6155253±77946,5	2972472±7902,5	2760652±20336,6	1973025±5060,2	1679306±8867,4
8	4015040±9465,0	2954339±18198,1	2759543±11256,8	1825758±5054,4	1619650±6680,1
10	3495909±18750,7	2899885±4023,4	2363737±27509,5	1364635±49339,1	262519±82979,7

Таблица 3.6.3.
Зависимость $|Z|$ от скорости потока аэрозольных частиц 10% раствора NaCl,
измеренного на частоте зондирующего электрического тока 30000 Гц.

Режим потока	Размер частиц 2	Размер частиц 4	Размер частиц 6	Размер частиц 8	Размер частиц 10
1	9271563±12320,6	2524042±21425,3	2007922±3271,3	1630777±1387,5	1255364±3163,5
3	7867839±51239,3	2307466±60844,2	1974669±5615,9	1490600±5160,7	1231126±11345,3
5	6200700±12765,9	2208415±8230,6	1881763±15190,1	1406794±18883,0	1214125±2334,3
7	4309264±30457,5	2113159±7089,7	1891046±4424,3	1444174±2785,5	1168286±9130,6
8	2798189±14348,2	2032514±13060,6	1864277±10586,6	1352363±5435,9	1120894±5563,8
10	2440123±3972,3	1962498±7441,0	1595685±22277,0	1089048±16872,7	190862±3882,6

Таблица 3.6.4.
Зависимость $|Z|$ от скорости потока аэрозольных частиц 10% раствора NaCl,
измеренного на частоте зондирующего электрического тока 40000 Гц.

Режим потока	Размер частиц 2	Размер частиц 4	Размер частиц 6	Размер частиц 8	Размер частиц 10
1	6989161±10065,9	1984439±4825,9	1532516±1255,5	1249748±1337,9	966946,8±1841,5
3	5977672±28522,8	1825408±22876,6	1513852±5724,1	1176758±2384,3	949200±2058,8
5	4849452±3017,6	1746125±31583,5	1454835±4989,8	1141271±5032,3	945672±4622,5
7	3326848±28091,7	1634551±19387,7	1456137±2166,3	1146422±4715,9	900550±2850,8
8	2144022±23508,8	1585190±4683,6	1419204±4710,8	1058511±6710,4	867973±3881,1
10	1901653±8659,6	1498445±4207,4	1203065±6406,8	789305±58857,2	189733±1422,6

Таблица 3.6.5.
Зависимость $|Z|$ от скорости потока аэрозольных частиц 10% раствора NaCl,
измеренного на частоте зондирующего электрического тока 50000 Гц.

Режим потока	Размер частиц 2	Размер частиц 4	Размер частиц 6	Размер частиц 8	Размер частиц 10
1	5790052±7686,3	1655329±5443,1	1259385±3197,8	1016936±1430,2	795064±1469,2
3	4945457±23421,3	1536349±5608,1	1241212±1172,7	965945±5705,4	786550±1438,0
5	4090559±3949,9	1428517±3483,2	1200083±2393,4	938512±8216,3	770155±5732,0
7	2751633±21132,3	1343556±2809,1	1193034±4516,2	941847±8471,2	728581,8±6260,3
8	1739536±12533,5	1307895±1327,4	1160638±1498,9	875550±1858,2	710830±2306,1
10	1592730±4344,5	1239394±12885,2	981502±3664,3	543882±21794,8	197500±4365,6

Аналогичное увеличение скорости потока частиц максимального размера 8 мкм приводил к недостоверному небольшому снижению средней величины модульного значения $|Z|$, в среднем в 1,7 раза.

Необходимо отметить, что минимальные значения электрического импеданса выявлены при использовании ингалятора Муссон-3, позволяющего получить наиболее крупные частицы аэрозоля натрия хлорида (до 100 мкм).

Полученные результаты были использованы для получения математической модели зависимости электрического импеданса $|Z|$ от скорости потока X_i и значения насыщения аэрозоля Y_j .

$$Z_{i,j} = Z_0 + A * X_i + B * Y_j;$$

где:

- $Z_{i,j}$ – модельное значение электрического импеданса;
- Z_0 – начальное (константное) значение модульного значения $|Z|$;
- X_i – скорость потока аэрозольных частиц;
- Y_j – значение насыщения аэрозоля раствора хлора натрия.

Из представленной математической модели получены уравнения, позволяющие рассчитать концентрацию ионов (А) или скорость потока аэрозольных частиц (В) в растворе при условии известных величин частоты зондирующего переменного электрического тока и модульного значения $|Z|$.

$$\ln(A) = n * \ln(f) + c$$

где А – коэффициент,

f – частота,

n – тангенс угла наклона графика,

c – константа

В представленных результатах измерения электрического импеданса потоков аэрозольных частиц раствора хлорида натрия получены следующие значения тангенсов углов наклона кривой для расчета концентрации раствора электролита: тангенс угла наклона графика зависимости $\ln(-A)(\ln(f))$ $n_1 = -0,8413$ (диаграмма 13) и тангенс угла наклона графика

зависимости $\ln(-B)(\ln(f))$ $n_2 = -0,8286$ (диаграмма 14).

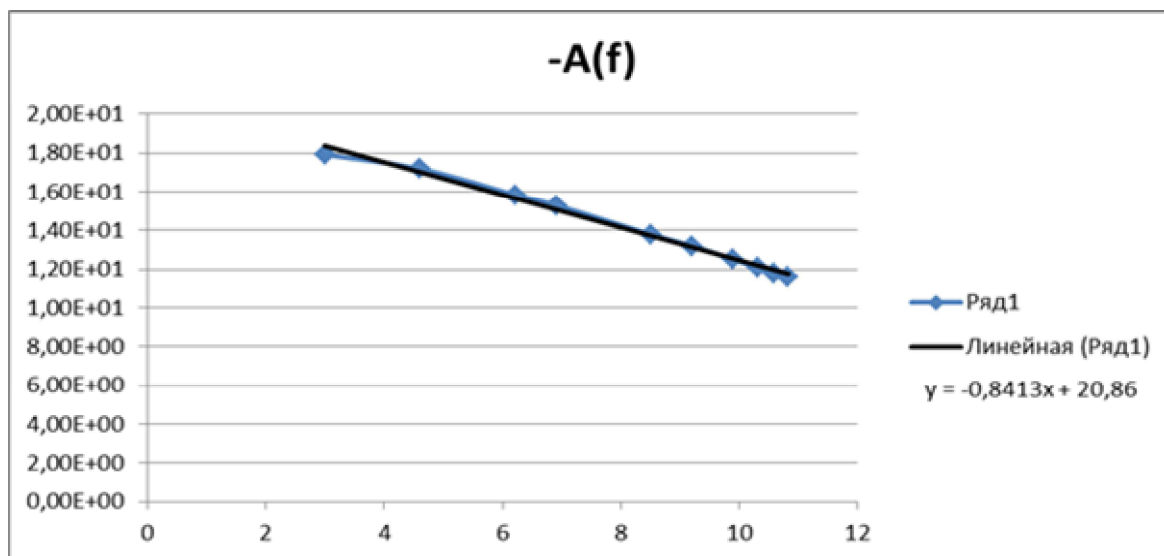


Диаграмма 13. График зависимости обратной величины концентрации ионов в исследуемом аэрозоле от модульного значения электрического импеданса при частоте зондирующего переменного электрического тока 50 КГц.

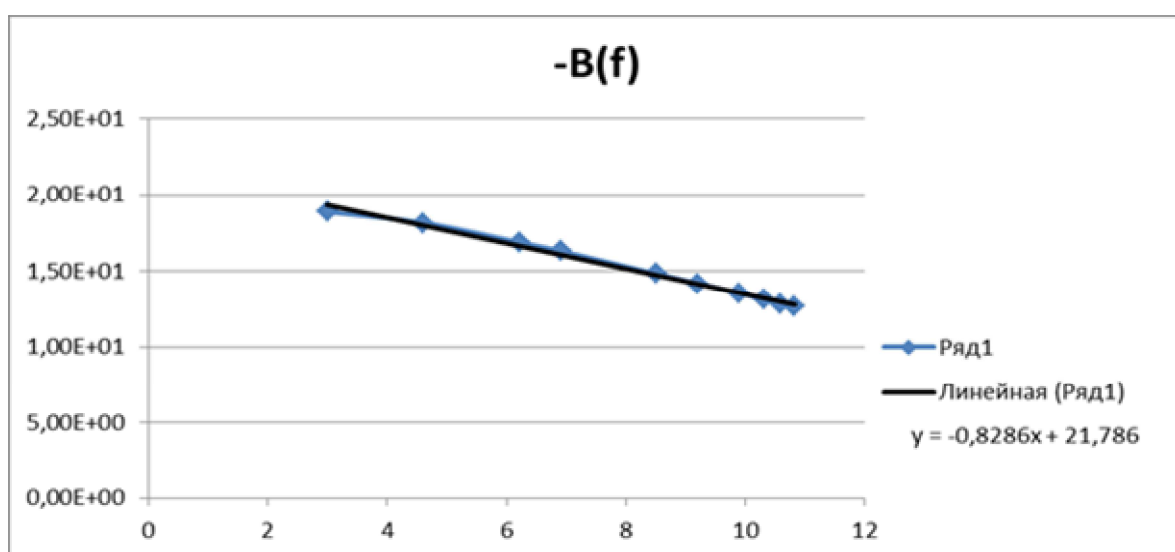


Диаграмма 14. График зависимости обратной величины скорости потока аэрозольных частиц от модульного значения электрического импеданса при частоте зондирующего переменного электрического тока 50 КГц.

Таким образом, установлено, что электрический импеданс потоков аэрозолей имеет обратно пропорциональную зависимость от размеров аэрозольных частиц, степени насыщения аэрозоля и скорости потока аэрозольных частиц.

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

К числу наиболее распространенных АЗ относятся БА и АР. Сочетание нескольких АЗ является частой клинической ситуацией и регистрируется более чем в 70% случаев, когда клинические проявления АР предшествуют манифестации БА [22, 23, 25]. Важнейшей задачей профилактической медицины является ранняя диагностика заболеваний, что позволяет предупредить тяжелое течение заболевания, не допустить снижения качества жизни, трудоспособности и инвалидизации населения [40, 136].

Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, способствовали более глубокому изучению и пониманию патогенетических механизмов АЗ и БА. Неоднократно было отмечено, что широко используемые методы диагностики бронхообструктивных заболеваний не всегда позволяют выявить нарушения функции внешнего дыхания, определить их обратимость, выявить функциональные нарушения, обусловленные поражением МДП [3, 29]. Очевидно, что поиск новых более эффективных функциональных методов исследования в настоящий момент является необходимым и важным, как для диагностики БОЗ, так и контроля течения БА [4, 11].

Доказано, что большое значение в развитии аллергического воспаления имеют биологически активные вещества, высвобождаемые эозинофилами, которым отводится большая роль в формировании поздней аллергической реакции [13, 69]. Это приводит к длительному воспалительному процессу в бронхах, формированию бронхиальной гиперреактивности и бронхиальной обструкции [32, 43, 93, 99, 102]. Многолетнее изучение патогенеза БОЗ привело к накоплению большого фактического материала, подтверждающего участие воспалительного процесса в поражении МДП, чем объясняется неконтролируемое течение

астмы у отдельных пациентов [2, 33,61, 84]. До сих пор остается открытым вопрос диагностики и оценки эффективности терапии больных БА, имеющих признаки так называемого «неконтролируемого течения» [59, 98].

В связи с этим приоритетной задачей на сегодняшний день является поиск, изучение и внедрение в клиническую практику новых методов ранней диагностики БА. Недавно был предложен новый метод исследования нарушений функции внешнего дыхания и бронхообструктивных заболеваний – электроимпедансная спирометрия [75]. Измерение импеданса позволяет регистрировать физико-химическую структуру живых тканей в норме и патологии [85, 99]. Поэтому этот метод можно использовать для изучения динамики изменений, происходящих при различных заболеваниях дыхательных путей, а так же для оценки эффективности их лечения. Основанием для внедрения методов регистрации биоэлектрического импеданса явились такие закономерности, как его зависимость от ионного состава тканей и содержания электролитов в единице объема биологических тканей, от роста, ИМТ больного. Изменения омической, емкостной и индуктивной составляющих импеданса биологических тканей определяются наличием биологических мембран, соединительнотканых перегородок и других анатомических образований. Величина электрического импеданса тканей зависит от их физиологического состояния, в частности от их кровоснабжения [50, 52, 74]. Современные представления о влиянии локального сужения просвета дыхательных путей и нарушения микроциркуляторного русла легких на изменение показателей электрического импеданса на различных частотах зондирующего переменного тока позволили начать исследования эффективности нового метода электроимпедансной спирометрии в диагностике бронхообструктивных состояний, а также продолжить экспериментальные работы для уточнения влияния аэрозольных потоков на величину электрического импеданса [50, 134, 136].

Поэтому целью настоящего исследования стало изучение эффективности применения электроимпедансной спирометрии в диагностике бронхообструктивных заболеваний, оценке эффективности бронхолитической терапии и определении взаимосвязи нарушений функции внешнего дыхания с аллергическим статусом больного.

Для достижения поставленной цели было проведено экспериментальное и клиническое исследование.

Экспериментальное исследование выполнено с применением 2 небулайзерных ультразвуковых ингалятора Муссон-3 и Omron UltraAir NE-U17-E, измерительной камеры, которая представляла собой полистероловую трубку диаметром 10 мм и длиной 70 мм, внутри которой располагались хлоридсеребряные электроды размером 25x8 мм, расстояние между которыми составляло 3 мм, и измерительного прибора – RCL-метра GW-Instek 78105G. Для получения аэрозоля использовались 0,9% и 10% растворы хлорида натрия.

Установлено выраженное отрицательное влияние скорости потока аэрозольных частиц 10% раствора натрия хлорида на величину модульного значения электрического импеданса. Чем меньше размер частиц аэрозоля, тем зависимость от скорости их потока выше. Было установлено, что электрический импеданс потоков аэрозолей имеет обратно пропорциональную зависимость от размеров аэрозольных частиц, концентрации ионов в соляном растворе и скорости потока.

Результаты экспериментальной части исследования позволили доказать, что в условиях выполнения электроимпедансной спирометрии, где используется одна и та же концентрация раствора хлорида натрия и постоянный размер частиц аэрозоля, ведущим механизмом регуляции электрического импеданса является изменение скорости аэрозольного потока дыхательных путей. Подобные результаты были описаны нами ранее на основании исследований, выполненных с использованием другой

экспериментальной установки [24]. Было продемонстрировано прямо пропорциональное влияние диаметра проводника потока аэрозольных частиц 0,9% раствора хлорида натрия на величину электрического импеданса при одном и том же объеме аэрозоля за счет изменения скорости потока аэрозольных частиц.

Материал клинического исследования представлен 95 пациентами. Проведено сравнительное изучение традиционных и электроимпедансных спирометрических тестов, а также аллергологическое обследование.

1-я группа состояла из больных БА и ХОБЛ, имеющих признаки бронхообструктивного синдрома. 2-я группа представлена больными аллергическими заболеваниями без признаков бронхиальной обструкции на момент обследования. 3-я группа состояла из кровных родственников больных аллергическими заболеваниями. 4-я группа сравнения представлена практически здоровыми лицами.

В исследовании использованы следующие методы обследования больных и группы сравнения: электроимпедансная спирометрия, традиционная спирометрия, клинические и аллергологическое обследование, включая изучение аллергологического анамнеза, определение общего и специфических IgE к бытовым, пыльцевым, эпидермальным и пищевым аллергенам.

Нами получены следующие основные результаты клинического исследования. В 1-ой группе больных установлено достоверное увеличение модульного значения $|Z|$ на частотах 20, 98, 1000, 5000, 10000, 20000 Гц и модульного значения угла отклонения вектора напряжения тока φ на частотах 20, 98, 1000 Гц. Аналогичные результаты были получены ранее Мишлановым В.Ю. [75]. Было показано, что увеличение модульного значения импеданса на частотах 5000, 10000, и 20000 Гц обусловлено изменением скорости потока аэрозоля, заполняющего дыхательные пути. Кроме этого, увеличение модульного значения фазового угла φ на частотах

зондирующего переменного тока 20, 98, 1000 Гц, возможно, зависит от состояния структур грудной клетки пациента, плевральных листков и нарушения микроциркуляции в паренхиме легких.

Учитывая общепринятые представления о зависимости скорости воздушного потока дыхательных путей от их диаметра, можно высказать первое предположение, что в результате нашего исследования получены свидетельства влияния диаметра дыхательных путей на величину электрического импеданса. Второе предположение состоит в том, что на уровне мелких дыхательных путей электрический ток протекает по электролитному раствору бронхиального секрета. Ранее было доказано экспериментально, что уменьшение диаметра трубки, содержащей электролит вызывает значительное увеличение модульного значения электрического импеданса [74].

Мы определили строгие закономерности увеличения модульного значения $|Z|$, на различных частотах у больных бронхообструктивными заболеваниями в зависимости от объемных и скоростных показателей традиционной спирометрии, обусловленных изменением диаметра дыхательных путей у больных БОС. Все объемные и скоростные показатели традиционной спирометрии у больных I группы были достоверно ниже результатов практически здоровых лиц, и подтверждали наличие бронхиальной обструкции. Методом корреляционного анализа установлена взаимосвязь модульного значения электрического импеданса зондирующего переменного тока и традиционных спирометрических показателей, характеризующих бронхиальную обструкцию (ПСВ, СОС₂₅₋₇₅, ОФВ₁, ФЖЕЛ).

При изучении анамнеза пациентов I группы была выявлена высокая частота сочетанного течения БА с другими аллергическими заболеваниями, высокий процент больных с отягощенной наследственностью. Такие данные соответствуют ранее полученным результатам, указывающим на то, что

транзиторные аллергические реакции при наличии предрасполагающего генетического фактора дают старт «атопическому маршу» – прогрессирующему развитию заболевания от проявлений АД и АР до БА [28, 206].

В большинстве исследований, выполненных ранее, указывается диагностическое значение эозинофилии в общем анализе крови, повышенного уровня общего и специфического IgE, но имеются исследования, в которых авторы считают, что оценка эозинофилии и общего IgE в сыворотке крови не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики аллергического заболевания [31, 130]. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту сочетания клинических проявлений бронхообструктивного синдрома с симптомами аллергических заболеваний носа, кожи, желудочно-кишечного тракта. Установлены взаимосвязи клинической картины заболевания с показателями спирометрического и электроимпедансного методов исследования. Это свидетельствует о том, что определение функции внешнего дыхания методом электроимпедансной спирометрии можно использовать для раннего выявления бронхообструктивного заболевания.

Статистическая обработка данных выявила значимые различия между показателями модульного значения электрического импеданса $|Z|$ между двумя группами наблюдения (больных бронхообструктивными и аллергическими заболеваниями) и группой здоровых лиц. Это явилось основой для оценки эффективности изучаемых нами показателей электроимпедансной спирометрии методом математического моделирования, как метода диагностики бронхообструктивного синдрома.

Эталонным методом являлось комплексное заключение с учетом клинической картины бронхообструктивного заболевания с обязательным подтверждением методом традиционной спирометрии и выявлении

снижения $ОФВ_1$ менее 80% от должной величины. Методом РОК-анализа установлены оптимальные точки разделения по величине модульного значения электрического импеданса $|Z|$ для каждой из 6 частот зондирующего переменного электрического тока, на которых проведено исследование. На частоте 20 Гц определена точка разделения 45000 Ом, при повышении этого значения чувствительность теста (Se) составила 92,6%, а специфичность (Sp) – 88,2%. На частоте 98 Гц, при точке разделения 30000 Ом, Se составила 84,2%, Sp – 91,2%. На частоте 1 КГц, при точке разделения 15000 Ом, Se 92,6%, Sp 91,2%. На частоте 5 КГц, при точке разделения 8000 Ом, Se 88,9%, Sp 79,4%. На частоте 10 КГц, при точке разделения 3000 Ом, Se 88,9%, Sp 70,6%. На частоте 20 КГц, при точке разделения 2000 Ом, Se 85,3%, Sp 73,5%. Наибольшая эффективность метода для диагностики бронхообструктивного синдрома выявлена для частотного диапазона зондирующего переменного электрического тока от 20 Гц до 1 КГц. Эти результаты соответствуют экспериментальным данным, показавшим, что максимальные коэффициенты регрессионной зависимости характерны для минимальных частот зондирующего переменного электрического тока.

Ранее в наших исследованиях было показано, что у здоровых детей разных возрастных групп, имеется зависимость величины модульного значения электрического импеданса от роста ребенка, что объясняется измерением длины межэлектродного расстояния. Увеличение электрического импеданса у детей младшего возраста обусловлено маленьким диаметром «незрелых» дыхательных путей [105]. В возрасте 12-16 лет зависимость роста электрического импеданса от роста ребенка изменяется по причине увеличения диаметра дыхательных путей («созревание» бронхиального дерева). Указанные факты косвенно подтверждают мнение о том, что увеличение модульного значения электрического импеданса отражает уменьшение диаметра дыхательных путей больных БОС. Исследования показали, что реальные изменения

модульного значения электрического импеданса дыхательных путей приближаются к закону зависимости активного сопротивления R от длины межэлектродного расстояния и площади поперечного сечения проводника, применяемого к твердым или жидким проводникам электрического тока ($R = \rho L/S$). Вероятно, распространение электрического тока вдоль мелких дыхательных путей происходит при участии бронхиального секрета и зависит от площади поперечного сечения дыхательных путей. Кроме того, у больных контролируемым течением БА, у которых сужение крупных дыхательных путей было исключено методом традиционной спирометрии, отмечалось увеличение модульного значения электрического импеданса, что не исключает влияния изменений мелких дыхательных путей. Достоверное различие модульного значения электрического импеданса у больных БОЗ и здоровых лиц указывает на вероятное изменение инспираторного потока, что может быть следствием поражения мелких дыхательных путей. Согласно такой точке зрения, БА неконтролируемого течения можно рассматривать как воспалительное заболевание с поражением как крупных, так и мелких дыхательных путей [77, 134]. БА контролируемого течения представляет собой изолированное заболевание мелких дыхательных путей. В публикациях других авторов, посвященных изучению роли мелких дыхательных путей, такая гипотеза подтверждается [2, 99, 219, 222].

Следует учитывать также факт, указывающий, что суммарная площадь поперечного сечения мелких дыхательных путей многократно больше площади поперечного сечения крупных [32, 114]. Следовательно, поражение мелких дыхательных путей вносит максимальный вклад в изменение потока аэрозольных частиц в трахее и в мундштуке измерительного прибора по отношению к вкладу крупных бронхов. Можно сделать вывод, что величина электрического импеданса зависит преимущественно от состояния мелких дыхательных путей.

Учитывая достаточно высокие показатели модульного значения электрического импеданса $|Z|$ во II группе наблюдения без наличия клинических проявлений бронхиальной обструкции можно предполагать наличие скрытого бронхообструктивного синдрома у больных АЗ, даже при нормальных показателях традиционной спирометрии и отсутствии выраженной характерной клинической симптоматики.

Проведенный анализ развития аллергических заболеваний, показал, что за редким исключением, заболевания, начинающиеся с легких проявлений аллергического ринита, имеют тенденцию к увеличению тяжести в последующие годы. Часто проявления АР больные расценивали как простудные, и в качестве лечебного средства длительно и бесконтрольно использовали сосудосуживающие препараты, что приводило к развитию медикаментозного компонента ринита. Некоторые пациенты не воспринимали проявления АР как симптомы серьезного заболевания. Больные адаптируются к привычной симптоматике в тех случаях, когда нет четко определенного провоцирующего фактора (домашняя, библиотечная пыль, домашние животные).

Применение современных методов диагностики, включая определение специфических IgE, а также нового метода диагностики бронхообструктивных заболеваний может позволить выявлять патогенетические механизмы заболевания и причиннозначимый фактор в большем проценте случаев, что помогает планировать проведение профилактических и лечебных мероприятий [78]. Доклиническая диагностика, проведение профилактических мер, раннее выявление и элиминация виновных аллергенов у больных с высоким риском развития аллергического заболевания являются общепризнанными высокоэффективными мерами профилактического лечения [30, 60].

Во второй группе наблюдения установлены достоверные прямые взаимосвязи модульного значения импеданса $|Z|$ на частоте 20 Гц, со

скоростным показателем традиционной спирометрии MOC_{25} . Так же выявлены обратные взаимосвязи фазового угла φ отклонения вектора напряжения на частоте 20, 1000, 10000 Гц с показателями спирометрии, характеризующим наличие обструктивных нарушений.

Использование точек разделения по величине модульного значения электрического импеданса на различных частотах зондирующего переменного электрического тока, полученных при сравнительном анализе результатов обследования больных бронхообструктивными заболеваниями и здоровых лиц, во II группе наблюдения установлено, что 9 из 21 пациента (42,9%) имели скрытое бронхообструктивное состояние, – выявленное на частоте зондирующего переменного тока 20 Гц, 10 пациентов (47,6%) – на частоте 98 Гц, 16 (76,2%) – на частоте 1 КГц, 15 больных (71,4%) на частоте 5 КГц, 21 пациент (100%) – на частоте 10 КГц и 10 (47,6%) на частоте 20 КГц.

Ранее были опубликованы аналогичные результаты обследования детей и взрослых с аллергическими заболеваниями и их родителей, а также больных аллергическими заболеваниями, где указано, что средние величины $|Z|$ на частотах зондирующего тока 20, 98, 1000, 5000 Гц в группе родителей и других кровных родственников обследованных детей с аллергическими заболеваниями достоверно выше показателей в контрольной группе практически здоровых лиц [110, 111]. Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой чувствительности нового метода электроимпедансной спирометрии в диагностике поражения бронхов у больных с клиническими проявлениями аллергических заболеваний.

При сравнительном анализе показателей электроимпедансной спирометрии в III группе наблюдения, где мы исследовали родственников больных БОЗ и АЗ с группой здоровых лиц, установлено достоверное увеличение модульного значения $|Z|$. Сравнительный анализ результатов импедансометрического исследования выявил достоверные различия между

группой кровных родственников больных аллергическими заболеваниями и практически здоровыми лицами (группа наблюдения IV) с преобладанием значений величины модульного значения $|Z|$ на частотах 98, 1000, 5000, и угла φ на частотах 1000, 10000, 20000 Гц в группе кровных родственников. При этом методом традиционной спирометрии достоверных различий не установлено.

Изучение аллергологического анамнеза кровных родственников больных АЗ в большинстве случаев позволило установить факты перенесенных аллергических реакций в детстве. Лабораторное обследование с определением специфических IgE выявило поливалентную сенсibilизацию к бытовым, пыльцевым, эпидермальным аллергенам в 46% случаев. В 50% отмечался одинаковый спектр аллергенов у исследуемых больных АЗ и их родственников. Из пищевых аллергенов у части больных выявлена пищевая непереносимость коровьего молока.

Учитывая точки разделения для величины модульного значения электрического импеданса дыхательных путей, полученных при обследовании больных бронхообструктивными заболеваниями и здоровых лиц, на частоте зондирующего переменного электрического тока 20 Гц выявлено 3 пациента III группы (23,1%), имевших бронхообструктивное состояние, на частоте 98 Гц – 4 человека (30,8%), на частоте 1 КГц – 6 (46,1%), на частоте 5 КГц – выявлено 6 человек (46,1%), на частоте 10 КГц – 13 пациентов (100%) и на частоте 20 КГц – 11 человек (84,6%). Опубликованных ранее данных по сравнительному изучению электрического импеданса дыхательных путей у кровных родственников больных аллергическими и бронхообструктивными заболеваниями со здоровыми лицами в доступной научной литературе нами не найдено. Результат получен нами впервые и предполагает наличие скрытого бронхообструктивного синдрома у определенной части кровных родственников больных аллергическими и бронхообструктивными

заболеваниями, даже при отсутствии клинических симптомов и нормальных показателях традиционной спирометрии.

С целью изучения возможности применения нового метода для оценки эффективности бронхолитической терапии выполняли бронхомоторный тест с использованием комбинированного бронхолитического препарата беродуал с помощью ультразвукового небулайзерного ингалятора. Доза беродуала составляла 1 мл (500 мкг фенотерола, 250 мкг ипратропиума бромида). Результаты теста оценивали с помощью показателей традиционной и электроимпедансной спирометрии. Положительным считали тест, вызывающий увеличение $ОФВ_1$ и/или ПСВ на 12%. Выявлено, что положительный тест имели 54,5% обследованных больных бронхообструктивными заболеваниями (БА и ХОБЛ). Результаты продемонстрировали достоверное снижение среднего значения модуля электрического импеданса на частотах 5000 и 10000 Гц, а также были выявлены достоверные отрицательные взаимосвязи фазового угла отклонения вектора напряжения тока φ на частоте 10000 Гц с показателями традиционной спирометрии ПСВ, $МОС_{25}$, $МОС_{75}$, измеренными после ингаляции беродуала. Это свидетельствует о возможности применения электроимпедансной спирометрии для оценки эффективности проводимой терапии у больных бронхообструктивными заболеваниями. Поскольку метод электроимпедансной спирометрии является новым [75], его применение с целью оценки результатов бронхомоторного теста было выполнено нами впервые, и сравнить полученные результаты с ранее опубликованными данными оказалось невозможным.

Таким образом, результаты выполненного клинического и экспериментального исследования показали, что реальные изменения модульного значения электрического импеданса зависят, прежде всего, от скорости воздушного потока дыхательных путей. Новый метод электроимпедансной спирометрии является высокочувствительным и может

быть использован для ранней диагностики бронхообструктивных заболеваний. Получены данные, подтверждающие возможность его применения для диагностики скрытого бронхообструктивного синдрома у больных аллергическими заболеваниями и их кровных родственников. При проведении бронходилатационного теста установлено снижение показателей электроимпедансной спирометрии и увеличение скоростных показателей, что еще раз подтверждает гипотезу о зависимости электрического импеданса дыхательных путей от скорости воздушного потока дыхательных путей.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение степени бронхиальной обструкции и тяжести течения бронхообструктивных заболеваний сопровождается увеличением модульного значения электрического импеданса дыхательных путей.
2. Определены операционные характеристики модульного значения электрического импеданса дыхательных путей, показавшие максимальное клиническое значение метода электроимпедансной спирометрии в частотном диапазоне зондирующего переменного тока менее 10000 Гц.
3. Установлено увеличение модульного значения электрического импеданса дыхательных путей у больных аллергическими заболеваниями и их кровных родственников, имеющих нормальные значения традиционных спирометрических показателей.
4. В результате экспериментального исследования установлено влияние скорости потока, размера аэрозольных частиц раствора хлорида натрия и интенсивности его распыления на величину модульного значения электрического импеданса.
5. Выявлено уменьшение модульного значения электрического импеданса дыхательных путей у больных бронхообструктивными заболеваниями в остром тесте с беродуалом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Электроимпедансная спирометрия является высокочувствительным методом выявления бронхиальной обструкции и рекомендуется для диспансерного обследования населения с целью ранней диагностики бронхообструктивных заболеваний.
2. Электроимпедансная спирометрия рекомендуется с целью ранней диагностики БА у больных с различными аллергическими заболеваниями.
3. У больных бронхообструктивными заболеваниями электроимпедансная спирометрия рекомендуется для определения ведущего механизма бронхиальной обструкции в бронходилатационном тесте с применением бронхолитического препарата.
4. У больных бронхообструктивными заболеваниями электроимпедансная спирометрия рекомендуется для динамического наблюдения и оценки эффективности проводимой терапии.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	атопический дерматит
АР	аллергический ринит
АЗ	аллергические заболевания
AUC	(area under ROC curve, площадь под ROC кривой)
БА	бронхиальная астма
БГР	бронхиальная гиперреактивность
БО	бронхиальная обструкция
БОС	бронхообструктивный синдром
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ГК	глюкокортикоиды
ДО	дыхательный объем
ЕСР	эозинофильный катионный белок
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
МВЛ	максимальная вентиляция легких
МДП	мелкие дыхательные пути
МОС	максимальная объемная скорость выдоха
ОЕЛ	общая емкость легких
ООЛ	остаточный объем легких
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха в 1-ю секунду
ПА	пищевая аллергия
ПСВвд	пиковая объемная скорость вдоха
ПСВвыд	пиковая объемная скорость выдоха
Ровд	резервный объем вдоха
Ровыд	резервный объем выдоха
СОС ₂₅₋₇₅	форсированный средний экспираторный поток (средняя объемная скорость)
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
GINA	Global Initiative For Asthma (Глобальная стратегия лечения и профилактики БА)
WAO (BAO)	World Allergy Organization (Всемирная Аллергологическая Организация)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраматец, Е.А. Оценка информативности некоторых факторов в формировании аллергопатологии дыхательных путей у подростков / Е.А. Абраматец, Н.В. Ефимова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3. – Ч. 2. – С. 85.
2. Авдеев, С.Н. Роль малых дыхательных путей при бронхиальной астме / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 87–96.
3. Айзина, Н.Л. Диагностика пищевой сенсибилизации у детей и у взрослых с аллергическими заболеваниями / Н.Л. Айзина. // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 4 (1). – С. 10-11.
4. Айсанов, З.Р. Спирометрия в диагностике и оценке эффективности лечения пациентов с болезнями легких / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова // Доктор.Ру. – 2009. – № 5 (49). – С. 73–79.
5. Алексеенко, В.А. Сезонные аллергические заболевания и варианты клинического течения / В.А. Алексеенко, И.В. Жирнова // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 4 (1). – С. 20-21.
6. Аллергические заболевания и бронхиальная астма / Объединенный иммунологический форум // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16). – № 2–3. – С. 213–225.
7. Аллергия у детей: от теории - к практике: [монография] / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2010- 2011.- 668с.
8. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 656с.
9. Амосов, В.И. Способ функциональной перфузионной сцинтиграфии для диагностики заболеваний легких / В.И. Амосов, В.П. Золотницкая // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – Т. XIX, № 3. – С. 55–58.

10. Андреева, Е.А. Ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких – миф или реальность? / А.Е. Андреева, О.Ю. Кузнецова, М.А. Похазникова // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 136–141.

11. Архипов, В.В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике / В.В. Архипов // Практическая пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 67–72.

12. Базунов, Р.В. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне: учебное пособие / Р.В. Базунов, И.Л. Иванова, Ю.Н. Кононов, С.Л. Лопухин, Н.И. Максимов. – Ижевск: ИГМА, 2013. – С.16.

13. Баранов, А.А. Патогенетические основы формирования атопической патологии у детей / А.А. Баранов, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 7–11.

14. Баранов, В. Л. Исследование функции внешнего дыхания. Баранов В. Л., Куренкова И. Г., Казанцев В. А., Харитонов М. А. — СПб: Элби-СПб, 2002. — 302 с.

15. Баранова, Н.И. Некоторые иммунологические аспекты патогенеза аллергических заболеваний дыхательных путей с бактериальной сенсibilизацией / Н.И. Баранова, Б.А. Молотилев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – № 4. – С. 30–34.

16. Бархина, Т.Г. Новые подходы к изучению аллергических заболеваний дыхательных путей /, В.Е. Голованова, М.Ю. Гуцин, С.А. Польшнер // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 2. – С. 24–26.

17. Бархина, Т.Г. Экологическая морфология аллергических заболеваний дыхательной системы человека / Т.Г. Бархина, В.Е. Голованова, М.Ю. Гуцин, С.А. Польшнер // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – С. 42–43.

18. Белевский, А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) / А.С. Белевский // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 12–19.

19. Белоногова, Т.С. Определение некоторых показателей гуморального иммунитета у больных аллергическими заболеваниями / Т.С. Белоногова, Н.С. Гармаш // Аллергология и пульмонология. – 2011. – № 380. – С. 35.

20. Бибарсова, Г.И. Иммунологические аспекты аллергических и воспалительных заболеваний кожи и легких / Г.И. Бибарсова, М.С. Устинов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 13, № 1 (7). – С. 1675–1677.

21. Битеева, Д.В. Сложная БА - современное состояние проблемы / Д.В. Битеева., Л.А. Горячкина, О.С. Дробик, А.Ю. Конищева // Фарматека, специальный выпуск: аллергология и иммунология. – 2013. – С.40–48.

22. Гамзаева, А.У. Бронхиальная астма, развившаяся на фоне аллергического ринита (клинико-функциональные параметры диагностики) / А.У. Гамзаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 4. – С. 101–102.

23. Гаращенко, Т.И. Проблемы затрудненного носового дыхания и аллергические заболевания верхних дыхательных путей / Т.И. Гаращенко // Пульмонология и оториноларингология. – 2011. – № 2. – С. 86–94.

24. Гармаш, В.Я. Показатели тетраполярной реографии в выявлении нарушений гемодинамики малого круга кровообращения / В.Я. Гармаш, А.В. Соколов, В.Н. Заикин, В.Н. Абросимов // Врачеб. дело. – 1987. – № 7. – С. 20–22.

25. Геппе, Н.А. К вопросу о взаимосвязи аллергического ринита с бронхиальной астмой и методах его терапии / Н.А. Геппе, И.М.Фарбер, Амит Джейн // ДокторРу. – 2008. – № 5. – С. 29–34.

26. Геппе, Н.А. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов / Н.А. Геппе, М.Н. Снегоцкая., О.Ю. Конопелько // Лечащий врач. – 2010. – № 1. – С. 39–42.

27. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 480 с.

28. Гладков С.Ф. Предупреждение «атопического марша» – профилактика бронхиальной астмы / С.Ф. Гладков, Н.К. Перевощикова, Н.С. Черных // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – № 1 (40). – С. 7–13.

29. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких // Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких: пересмотр 2011. – М.: Рос. респ. общ-во 2012. – 80с.

30. Горячкина, Л.А. Роль базисной терапии в достижении контроля воспаления у пациентов с бронхиальной астмой / Л.А. Горячкина, Д.С. Фомина // Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 4. – С. 23–26.

31. Горячкина, Л.А. Ошибки в диагностике бронхиальной астмы. Результаты клинических наблюдений / Л.А. Горячкина, О.С. Дробик, М. Ю. Передельская // Трудный пациент. – 2010. - №12. – Т. 8.

32. Гриппи, М.А. Патофизиология легких. – М., 1999. – С. 5876, 7989.

33. Гусейнов, А.А. Акустические характеристики дыхания у больных с рестриктивными нарушениями вентиляционной функции / А.А. Гусейнов, К.А. Магомедова А.М. Керимова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 228–230.

34. Гусейнов, А.А. Бронхофонография: возможности метода и перспективы развития / А.А. Гусейнов, К.О. Минкайлов, Ж.К. Науменко и др. // Биотехнологии и медицина. – 2011. – № 1(16). – С. 50–54.

35. Гусейнов, А.А. Опыт применения бронхофонографии в диагностике бронхиальной астмы / А.А. Гусейнов, З.Р. Айсанов, К.О.

Минкайлов, А.М. Керимова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 4. – С. 133–135.

36. Девидавская, Е.И. Спирометрия сегодня: как использовать новые возможности и избежать старых ошибок. / Е.И. Девидовская, И.А. Маничев, В.Г. Щербицкий // Медицина. – 2011. – № 1. – С. 76–79.

37. Дедков, А.А. Структурный полиморфизм кандидатных генов при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит) у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07. / Дедков Андрей Анатольевич. – М., 2012. – .24с.

38. Делягин, В.М. Генетика бронхиальной астмы и атопии / В.М. Делягин, Е.Е. Аракчеева, А. Уразбагамбетов и др. // Медицинский совет. – 2012. – № 5. – С. 33–39.

39. Дробик, О.С. Аллергический ринит – современные подходы к терапии / О.С. Дробик, А.Ю. Насунова // Пульмонология и оториноларингология – 2013. – № 2. С. 1824.

40. Дробик, О.С. Бронхиальная астма наедине с врачом. / О.С. Дробик, Д.В. Битеева // Медицинский совет. – 2014. – № 16. – С. 12–16.

41. Дробик, О.С. Ведение пациентов с атопическими заболеваниями врачами первичного звена: актуальные проблемы // О.С. Дробик // Consilium Medicum. – 2013 – Т. 15, № 11. – С. 41–44.

42. Дробик, О.С. Круглогодичный аллергический ринит – «простой» насморк? / О.С. Дробик, Д.С. Фомина, Л.А. Горячкина, А.Ю. Насунова // Аллергология и иммунология. – 2012. – № 1. – С. 38–44.

43. Дударева, Н.И. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой с учетом генетического полиморфизма / Н.И. Дударева, О.Г. Левданский, А.М. Шимкевич // Здоровоохранение (Минск). – 2013. – № 6. – С. 4–6.

44. Евсеева, И.П. Оценка информативности инструментальных и анкетных методов в определении контроля бронхиальной астмы /

И.П.Евсеева, Ю.В.Захарова, К.Е. Воронцов // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4319.pdf>.

45. Евсюкова, Е.В. Методы исследования функции внешнего дыхания при патологии легких: учебно-методическое пособие / Е.В. Евсюкова. – Л., 2014. – С. 5–8.

46. Жирнов, В.А. Значение особенностей акушерского семейного анамнеза и анамнеза жизни и развития бронхиальной астмы у детей / В.А. Жирнов, Е.А. Балашов // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2012. – № 10(18). Режим доступа: www.sisp.nkras.ru

47. Жукова, Н.В. Поллиноз – дышать свободно, чтобы жить / Н.В. Жукова // Крымский терапевтический журнал. – 2011. – № 1. – С. 33–40.

48. Зайков, С.В. Пищевая непереносимость и пищевая аллергия / С.В. Зайков, А.Е. Богомоллов // Здоровье Украины. – 2013. – № 2. – С. 58–61.

49. Зайков, С.В. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергических заболеваний / С.В. Зайков, А.Е. Богомоллов // Новости медицины и фармации в мире. – 2013. – № 14(465). – С. 14–16.

50. Зуев, А.Л. Экспериментальное моделирование реографической диагностики биологических жидкостей / А.Л. Зуев, В.Ю. Мишланов, А.И. Судаков, Н.В. Шакиров // Рос. журн. биомеханики. – 2010. – Т. 14, № 3(49). – С. 68–78. (ISSN: 1812-5123).

51. Зуев, А.Л. Эквивалентные электрические модели биологических объектов / А.Л. Зуев, В.Ю. Мишланов, А.И. Судаков, Н.В. Шакиров, А.В. Фролов // Росс. Журн. биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 1 (55). – С. 110–120.

52. Зуев, А.Л. Изучение ионных, молекулярных и клеточных механизмов формирования электрического импеданса в биологических жидкостях и тканях / А.Л. Зуев, В.Ю. Мишланов, А.И. Судаков, Н.В.

Шакиров // Вестник Пермского научного центра УРО РАН. – 2014. – № 2. – С. 69–78.

53. Ильин, А.В. Современные методы диагностики бронхиальной астмы (обзор литературы) / А.В. Ильин // Бюллетень. – 2012. – Вып. 43. – С. 116–123.

54. . Ильин А.В. Применение компьютерной томографии с трехмерной волюметрией в диагностике нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой / А.В. Ильин, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько, А.В. Леншин // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 52. – С. 33–37.

55. Ильина, Н.И. Будущее аллергологии и иммунологии – за таргетной терапией / Н.И. Ильина // Аллергология и иммунология. – 2014. – № 2. – С. 4–7.

56. Исмаилова, С.К. Спирометрические показатели в ранней диагностике бронхиальной астмы / С.К. Исмаилова, Э.К. Минкайлов, К.М.О. Минкайлов // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 152–154.

57. Каменева, М.Ю. Оценка эффективности различных способов определения нормальных параметров механики дыхания при диагностике рестриктивного типа вентиляционных нарушений // Рос. семейный врач. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 24–28.

58. Княжеская, Н.П. Поллиноз / Н.П. Княжеская, М.О. Потапова, И.В. Яковенко // Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 1 – С. 2–4.

59. Княжеская, Н.П. Тяжелая, трудно контролируемая бронхиальная астма / Н.П. Княжеская // Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 1. – С. 16–19.

60. Княжеская, Н.П. Бронхиальная астма и малые дыхательные пути. Роль экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации в

противовоспалительной терапии / Н.П. Княжеская, А.В. Черняк // *Болезни органов дыхания*. – 2011. – № 1. – С. 22–27.

61. Княжеская, Н.П. Бронхиальная астма: сложности диагностики / Н.П. Княжеская // *Пульмонология и аллергология*. – 2011. – № 1. – С. 30–32.

62. Козлов, И.Г. Глюкозаминилмурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии аллергических заболеваний / И.Г. Козлов, Н.В. Колесникова, Е.В. Воронина, С.В. Гурьянова, Т.М. Андропова // *Аллергология и иммунология*. – 2013. – Т. 14, № 4. – С. 281–287.

63. Козлов, В.А. Аллергический ринит с точки зрения доказательной медицины / В.С. Козлов, И.Л. Лазаревич // *Медицинский совет*. – 2013. – № 2. – С. 98–102.

64. Козлова, О.С. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом: клинико-функциональные и иммунологические особенности / О.С. Козлова, А.В. Жестков, В.В. Кулагина // *Пульмонология*. – 2011. – № 1. – С. 70–73.

65. Козулина, И.Е. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных / *Российский аллергологический журнал*. – 2014. – № 3 – С. 3–10.

66. Конищева, А.Ю. Особенности структуры и функции респираторного тракта эпителия при бронхиальной астме / А.Ю. Конищева, В.Б. Гервазиева, Е.Е. Лаврентьева // *Пульмонология*. – 2012. – № 5. – С. 85–91.

67. Лопата, В.А. Технология спирометрии в проблемах и решениях / В.А. Лопата, Ю.С. Синекон, Э. Щерббах Мухаммед и др. // *Вестник тверского государственного университета. Биология и экология*. – 2013. – № 29. – С. 158–166.

68. Лусс, Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, подходы к диагностике, терапии и профилактике / Л.В. Лусс // Аллергология и иммунология. – 2012. – № 2. – С. 48–56.

69. Маслова, Л.В. Диагностика и лечение аллергических заболеваний / Л.В. Маслова // Наука и инновации. – 2014. – № 6(136). – С. 23–26.

70. Майоров, Р.В. Сравнение различных методик аллергологической диагностики *in vivo* и *in vitro* / Р.В. Майоров, Е.А. Малышева, С.Д. Гетманов и др. // Тверской медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 136–144.

71. Мачарадзе, Д.Ш. Гастроинтестинальная пищевая аллергия / Д.Ш. Мачарадзе, Т.А. Славянская, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2013. – Т. 14, № 4. – С. 273–278.

72. Михайленко, А.А. Аллергодиагностика *in vivo* и *in vitro*: что предпочтительнее при аллергических заболеваниях дыхательных путей. / А.А. Михайленко, Р.В. Майоров, Е.В. Нусинов // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 4. – С. 82–85.

73. Михалева, Л.М. Патоморфологические особенности воспаления слизистых оболочек пищевода и желудка у пациентов с бронхиальной астмой / Л.М. Михалева, Т.Г. Бархина В.Е. Голованова и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2014. – № 4. – С. 20–28.

74. Мишланов, В.Ю. Исследование функции внешнего дыхания методом электромпедансной спирометрии: экспериментально-клинические параллели / В.Ю. Мишланов, А.Л. Зуев, Т.Л. Устьянцева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 12. – С. 1425–1434.

75. Мишланов, В.Ю. Исследование функции внешнего дыхания путем измерения электрического импеданса легких и дыхательных путей на различных частотах зондирующего переменного тока / В.Ю. Мишланов //

Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4. – Вып. 4. – С. 24–28.

76. Мишланов, В.Ю. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «БИА-лаб» № 2011611135, дата регистрации 03.02.2011 г. / В.Ю. Мишланов, Я.В. Мишланов, И.В. Мишланова. – Пермь, 2011.

77. Моисеев, С.В. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – № 21(5). – С. 5–10.

78. Мокроносова, М.А. Компонентная диагностика – новая эра в клинической аллергологии / М.А. Мокроносова, Е.С. Коровкина // Терапевтический архив. – 2013. – № 10. – С. 4–8.

79. Мустафина, М.Х. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания / М.Х. Мустафина, А.В. Черняк // Пульмонология и аллергология. – 2014. – № 1. – С. 39–40.

80. Надей, Е.В. Программирование течения и степени тяжести атопических аллергических заболеваний дыхательных путей. / Е.В. Надей, К.И. Нестерова // Омский научный вестник. – 2014. – № 21(134). – С. 41–44.

81. Ненашева, Н.М. Профессор Н.М. Ненашева: «Фенотипспецифическая терапия позволит оптимизировать лечение пациентов с аллергическими заболеваниями / Аллергология и иммунология – 2013. – № 20. – С. 4–6.

82. Ненашева, Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н.М. Ненашева // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 18–26.

83. Ненашева, Н.М. Особенности атопического дерматита у взрослых пациентов. / Н.М. Ненашева // Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2012. – № 3. – С. 6–14.

- 84.** Ненашева, Н.М. Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме. / Н.М. Ненашева // Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 4. – С. 27–33.
- 85.** Николаев, Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская и др. – М.: Наука, 2009. – С.392.
- 86.** Озерская, И.В. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините / И.В. Озерская, Н.А. Геппе, У.С. Малявина // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 17.
- 87.** Павлова, К.С. Аллергический ринит / К.С. Павлова // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 89–96.
- 88.** Павлова, К.С. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России / К.С. Павлова, О.М. Курбачева // Аллергология и иммунология. – 2012. – № 2. – С. 12–17.
- 89.** Передкова, Е.В. Поллиноз: проблема актуальна и сегодня / Е.В. Передкова // Пульмонология и оториноларингология. – 2012. – № 3. – С. 18–25.
- 90.** Передкова, Е.В. Практические аспекты сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в вопросах и ответах / Е.В. Передкова // Аллергология и иммунология. – 2014. – № 3. – С. 44–45.
- 91.** Пospelова, С.Н. Комплексный контроль течения бронхиальной астмы (долгосрочное наблюдение) / С.Н. Пospelова, С.А. Собченко, О.С.Счетчикова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – № 1 (33). – С. 72–75.
- 92.** Правила клинической практики в Российской Федерации: [приказ Мин-ва Здравоохранения Российской Федерации № 226 от 19 июня 2003 г.]. — М.: изд-во, 2003. — Опубликовано в "Российской газете" от 10 июля 2003 г., № 135 (3249)

93. Приходько, А.Г. Гиперреактивность дыхательных путей: монография / А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, В.П. Колосов; Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. – 2011. – С. 203.

94. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STSTATICA (3-е издание) – О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера. - 2006. – 312с.

95. Реографическая установка для изучения гемодинамических характеристик легочного кровотока: патент на полезную модель № 102834 от 16.04.2011 г. Зарегистрирован в Государственном реестре 16.04.2011 г. / И.П. Корюкина, В.Ю. Мишланов, А.Л. Зуев, А.И. Судаков, Н.В. Шакиров, А.В. Туев. – М., 2011.

96. Руднев, С.Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. / С.Г.Руднев, Н.П. Соболева, С.А. Стерликов, Д.В Николаев, и др. // М.2014. С. 493.

97. Сергеев, А.В. Синдром оральной аллергии / А.В. Сергеев, М.А. Мокроносков // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 17–28.

98. Синопальников, А.И. Контроль над бронхиальной астмой и малые дыхательные пути: существует ли взаимосвязь? / А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская // Пульмонология. – 2012. – № 6. – С. 127–135.

99. Синопальников, А.И. Патология мелких дыхательных путей и бронхиальная астма: от нюансов патогенеза к оптимизации фармакотерапии / А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – № 21(5). – С. 17–24.

100. Скороходкина, О.В. Бронхомоторные тесты в клинической диагностике бронхиальной астмы / О.В. Скороходкина // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 24–28.

101. Смирнова, О.В. Иммуноглобулин Е у пациентов с бронхолегочной патологией / О.В. Смирнова, В.В. Янченко, Д.К. Новиков // Медицинские новости. – 2012. – № 10. – С. 15–19.

102. Стручков, П.В. Методы функциональной диагностики в оценке респираторной функции легких: уточнение диагноза при нормальных показателях спирометрии / П.В. Стручков, З.В. Воробьева, О.Е. Борисова. // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 96–98.

103. Способ диагностики функции внешнего дыхания с помощью импедансной спирографии и программно-аппаратный комплекс «БИА-лаб Спиро» для его осуществления: патент № 2487662, Российская Федерация, МПК G01N / В.Ю. Мишланов, Я.В. Мишланов, И.В. Мишланова, С.Л. Мишланова; заявители и патентообладатели В.Ю. Мишланов, Я.В. Мишланов, И.В. Мишланова, С.Л. Мишланова; № 2011114712/14; заявл. 11.04.2011 г.; опубл. 20.07.2013 г. – Бюл. № 20.

104. Стручков, П.В. Спирометрия и другие методы в оценке респираторной функции легких. Возможности диагностики ранних нарушений / П.В. Стручков, З.В. Воробьева, О.Е. Борисова // Функциональная диагностика. – 2011. – № 3. – С. 49–53.

105. Таточенко, В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство / В.К. Таточенко. – М.: «ПедиатрЪ». – 2012. – 480с.

106. Терехова, Е.П. Оптимизация терапии аллергического ринита: создание профилактического барьера на слизистой оболочке носа / Е.П. Терехова, Н.М. Ненашева // Эффективная фармакология. – 2014. – № 44. – С. 24–30.

107. Тюменцева, Е.С. Использование молекулярно-генетических методов в исследовании наследственных основ предрасположенности к атопическим болезням у детей / Е.С. Тюменцева, Н.В. Петрова, И.И. Балаболкин, В.Г. Пинелис // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 20–23.

108. Туев, А.Ю. Хронические обструктивные заболевания и сердечнососудистая система / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов. – М., 2008. – 184с.

109. Туровский, А.Б. Аллергический ринит. Диагностика и лечение / А.Б. Туровский, Н.А. Мирошниченко, Ю.С. Кудрявцева // РМЖ Оториноларингология. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 410–414.

110. Устьянцева, Т.Л. Возрастная динамика показателей электроимпедансной спирометрии у детей в возрасте от 3 до 16 лет / Т.Л. Устьянцева // ПМЖ. – 2013. – Т. 30, № 4. – С. 91–96.

111. Устьянцева, Т.Л. Изучение аллергических реакций и электрического импеданса дыхательных путей у детей, их родителей и кровных родственников / Т.Л. Устьянцева, Я.В. Мишланов // Врач – аспирант. – 2013. – Т. 61, № 6. – С. 109–115.

112. Устьянцева, Т.Л. Результаты импедансной диагностики бронхообструктивных заболеваний в практике семейного врача / Т.Л. Устьянцева, В.Ю. Мишланов, А.А. Устьянцев // I съезд терапевтов Приволжского федерального округа: сб. тезисов. – Пермь, 2011. – С. 78.

113. Ушакова, Д.В. Патогенез аллергических заболеваний у пациентов с патологией пищеварительного тракта / Д.В. Ушакова, И.Е. Сластуженская, О.К. Иванюшина // Кремлевская медицина Клинический вестник. – 2014. – № 2. – С. 139–143.

114. Уэст, Д.Б. Патофизиология органов дыхания: пер. с англ. / Д.Б. Уэст; под ред. А.И. Синопальникова. – М.: БИНОМ, 2008. – 232 с.

115. Фассахов, Р.С. Аллергические заболевания: что нового в терапии? / Р.С. Фассахов // Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 1. – С. 52–54.

116. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. – М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. – С. 11–16.

117. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. – М.: Российское респираторное общество, 2013. – С. 31.

118. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии. – М.: Российское респираторное общество, 2013. – С. 21.

119. Федосеев, Г.Б. Общая аллергология Т.1. Под ред. Г.Б. Федосеева. – Санкт-Петербург: «Нордмед-Издат». – 2001. – 816с.

120. Федосеев, Г.Б. Частная аллергология Т.2. Под ред. Г.Б. Федосеева. – Санкт-Петербург: «Нордмед-Издат». – 2001. – 464с.

121. Фомина, Д.С. Тромбоцит – активирующий фактор и его взаимосвязь с рядом аллергических заболеваний / Д.С. Фомина, Л.А. Горячкина, Е.Н. Бобрикова // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 22–28.

122. Функциональная диагностика в пульмонологии: практическое руководство / под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2009. – 192 с.

123. Хаитов, М.Р. Генетическая предрасположенность к развитию бронхиальной астмы и атопии, подходы к идентификации новых генов, ассоциированных с развитием бронхиальной астмы и атопии / М.Р. Хаитов, В.С. Акимов // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 64–74.

124. Хелимская, И.В. Бронхиальная астма и аллергическая патология – два звена единого процесса / И.В. Хелимская, С.А. Алексеенко // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. – № 1. – С. 40–42.

125. Цивкина, А.А. Современный подход к лечению круглогодичного аллергического ринита / А.А. Цивкина, Л.В. Лусс, С.В. Царев // ДокторРу. – 2013. – № 4(82). – С. 7–9.

126. Черкашина, И.И. Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой / И.И. Черкашина, С.Ю. Никулина, Н.И. Логвиненко и др. // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 77–81.

127. Чернов, А.В. Бронходилатационный тест / А.В. Чернов // Атмосфера Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 4(31). – С. 10–11.

128. Черняев, А.Л. Респираторная медицина: руководство / А.Л. Черняев, Л.К. Романова; под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2007. – С. 23–41.

129. Черняк, А.В. Функциональные методы диагностики патологии мелких дыхательных путей / А.В. Черняк // Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 1. – С. 36–41.

130. Черняк, Б.А. Эозинофильная астма: клиника и лечение / Б.А. Черняк, И.И. Воржева // Аллергология и дерматология. – 2014. – № 5(93). – С. 23–29.

131. Черкашина, И.И. Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой / И.И. Черкашина, С.Ю. Никулина, Н.И. Логвиненко и др. // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 77–81.

132. Чикина, С.Ю. Как понять «язык одышки»? / С.Ю. Чикина, Н.В. Трущенко // Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 4. – С. 35–37.

133. Чикина, С.Ю. Спирометрия в повседневной врачебной практике / С.Ю. Чикина, А.В. Черняк // Лечебное дело. – 2007. – № 2. – С. 29–37.

134. Чучалин, А.Г. Пульмонология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

135. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсаннов, С.Н. Авдеев, и др. // Российский медицинский журнал. – 2014. – №5. – С. 331–346.

136. Шапорова, Н.Л. Бронхиальная астма тяжелого течения / Н.Л. Шапорова, В.И. Трофимов, В.Н. Марченко // Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 4. – С. 3–6.

137. Юренев, Г.Л. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия / Г.Л. Юренев, Т.В. Юренева-Тхоржевская // Практическая пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 22–28.

138. Ярцев, С.С. Графический анализ информативности ОФВ1 при оценке бронходилатационного ответа у больных бронхиальной астмой / С.С. Ярцев // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 42–47.

139. Alfieri, V. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients / V. Alfieri M. Aiello, R. Pisi, et al. // Respiratory Research. 2014. Vol. 15. P. 2-8.

140. Amelink, M. Three phenotypes of adult-onset asthma / M. Amelink, S.B de Nijs, J.C.de Groot et al. // Allergy. – 2013. – №68(5). – P. 674–80.

141. Auffray, C. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. / C.Auffray, D. Charron, L. Hood // Genome Med. 2010. Vol. 2. P. 57.

142. Balzar, S. Relationship of small airway chymasepositive mast cells and lung function in severe asthma. / Balzar S., Chu H., Strand M., Wenzel S. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 431–439.

143. Balzar, S. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma: data from the severe asthma research program / S. Balzar, M.L. Fajt, S.A. Comhair et al. // Am J Respir Crit Care Med. 2011. Vol. 183. P. 299–309.

144. Batra, V. Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor (TGF)- β 1, TGF- β 2, interleukin (IL)-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on α -smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblasts / V. Batra, A. I. Musani, A. T. Hastie et al. // Clinical and Experimental Allergy. 2004. Vol. 34. № 3. P. 437–444.

145. Beigelman-Aubry, C. Mild intermittent asthma: CT assessment of bronchial cross-sectional area and lung attenuation at controlled lung volume / Beigelman-Aubry C., Capderou A., Grenier P. et al. // *Radiology*, 2002, 223, 181–187 МДП.

146. Berge, M. Small airway disease in asthma and COPD / Berge M., Hacken N., Cohen J. et al. // *Chest*. 2011. Vol. 139 (2). P. 412423.

147. Bhakta, N. R. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again / N. R Bhakta, P. G. Woodruff // *Immunol. Rev.* 2011. Vol. 242. №1. P. 220–232.

148. Bjermer, L. Time for a paradigm shift in asthma treatment, from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation / L. Bjermer // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 1269–1275.

149. Bousquet, J. MeDALL(Mechanisms of the Development of ALLergy):an integrated approach from phenotype to systems medicine / J. Bousquet, J. Anto, C. Auffray, et al. // *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 596–604.

150. Bousquet, J. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach – a MeDALL–GA2LEN–ARIA position paper / J. Bousquet, J.M. Anto et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 158, № 3. – P. 216–231.

151. Bousquet, J. How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA(2)LEN statement. / J. Bousquet, H.J. Schunemann, P.J. Bousquet et al. // *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 765–774.

152. Bousquet, P.J. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. / P.J. Bousquet, C. Bachert, G.W. Canonica et al. // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126. P. 666–668.

153. Brown, S.J. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy / S.J. Brown, Y. Asai, H.J. Cordell et al. // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127. P. 661–667.

154. Burgel, P–R. Upgrade in the roles of distal airways in asthma / Burgel P–R., de Blic J., Chanez P. et al. // *Eur. Respir. Rev.* – 2009. – Vol.18. P. 80–95.

155. Busacker, A. Multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis / A. Busacker, J. Newell, T. Keefe et al. // *Chest.* – 2009. – Vol. 135.1. – P. 48–56.

156. Carroll, N. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics / N. Carroll, C. Cooke, A. James // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10. – P. 292–300.

157. Carroll, N. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma / N. Carroll, J. Elliot, A. Morton, A. James // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147.2. – P. 405–410.

158. Cheryl, C. Airway closure on imaging relates to airway hyperresponsiveness and peripheral airway disease in asthma / C. Cheryl, M. Salome, E Benjamin et al. // *Journal of Applied Physiology.* – 2012. – Vol. 113, № 6. – P. 958–966.

159. Contoli, M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal / M. Contoli, J. Bousquet, L.M Fabbri et al. // *Allergy.* 2010. Vol. 65. P. 141151.

160. Cosio, M. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests / M. Cosio, H. Ghezzi, J.Hogg et al.// *N. Engl. J. Med.* 1978. Vol. 298. P. 1277–1281.

161. Dolhnikoff, M. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. / Dolhnikoff M., da Silva L. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol.123. – P. 1090–1097.

162. Dournes, G. In Vivo Computed Tomography as a Research Tool to Investigate Asthma and COPD: Where Do We Stand? / Dournes G, M. Montaudon, P. Berger // *Journal of Allergy* // – 2012. – Vol.2012 – P.1-11.

163. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 273.e1.

164. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific / Calderon et al. *Clinical and Translational Allergy* // 2012. – 2:20. – P. 2-8.

165. Enright, P.L. Spirometry to detect and manage chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the primary care setting / Enright P.L. M. Studnicka, J. Zielinski. // *Eur Respir Mon*, 2005. – 31, Vol. 1–14.

166. Fawcett, T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers/ Y. Fawcett/ Kluwer Academic Publishers, 2004- 398 p.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

167. Fonacier, L.S. The role of contact allergy in atopic dermatitis / L.S. Fonacier, M.R. Aquino // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010. Vol. 30. P. 337–350.

168. Gibbons, W. Detection of excessive bronchoconstriction in asthma / W. Gibbons, A. Sharma, D. Loughheed et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1996. – Vol.1532. – P. 582–589.

169. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) / Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated 2014.

170. Green, R. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R. H Green, I. Pavord. // *Thorax*. 2012. Vol. 67. №8. P. 665–667.

171. Haley, K. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways / K. Haley, M. Sunday, B. Wiggs et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998 – Vol.1582. P. 565 – 572.

172. Hamid, Q. Pathogenesis of small airways in asthma / Q. Hamid // *Respiration*. – 2012. – Vol. 84(1). – P. 4–11.

173. Hamid, Q. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma / Q.Hamid, M.K. Tulic // *Ann Thorac Med*. – 2007. – Vol. 2(1). – P. 28-33.

174. Hamid, Q. Inflammation of small airways in asthma. / Q. Hamid, Y. Song, T. Kotsimbos et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol.1001. – P. 44–51.

175. Hastan, D. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA 2 LEN study / W.J. Fokkens, C. Bachert, R.B. Newson, J. Bislimovska, A. Bockelbrink et al. // *Allergy.* 2011. Vol. 66. P. 1216–1223.

176. Holgate, S.T. A new look at the pathogenesis of asthma / S.T. Holgate, H.S. Arshad, G.C. Roberts, P.H. Howarth, P. Thurner, and D.E. Davies // *Clinical Science.* 2010. Vol. 118. №7. P. 439–450.

177. Jain, N. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. / N. Jain, R. Covar, M. Gleason et al. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2005. – Vol.40. P. 211–218.

178. Kaminsky, D.A. The netter collection of Medical Illustrations: Respiratory System / D.A. Kaminsky // *The netter collection of medical illustrations: respiratory system.* – 2014. – Vol. 3. – Second Edition. – P. 328.

179. Kraft, M. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma / M. Kraft, J. Pak, R. Martin et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1551–1556.

180. Kraft, M. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma / M. Kraft, R. Martin, S. Wilson et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 1591. – P. 228–234.

181. Krause, K. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria / K. Krause, T. Zuberbier, M. Maurer // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010. Vol.10. P. 243–249.

182. Kropfl, L. Treatment strategies in urticaria. / L. Kropfl, M. Maurer, T. Zuberbier // *Expert Opin Pharmacother.* 2010. Vol.11. P. 1445–1450.

183. Kubo, A. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases / A. Kubo, K. Nagao, M. Amagai // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol.122. – P. 440–447.

184. Kuyper L. Characterization of airway plugging in fatal asthma / L. Kuyper, P. Pare, J. Hogg et al. // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 6–11.

185. Lang, A. Asthma severity in childhood, untangling clinical phenotypes. / A. Lang, P. Mowinckel, C. Sachs-Olsen et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21. P. 945–953.

186. Lee, J. Exercise-induced airway obstruction in young asthmatics measured by impulse oscillometry / J.H. Lee, Y.W. Lee, Y.S. Shin et al. // *J. Investing. / Allergol. Clin/Immunol.* –2010. – Vol. 20. № 7. – P. 575–581.

187. Luks, V. Confirmation of asthma in an era of overdiagnosis / V.P. Luks, K.L. Vandemheen, S.D. Aaron // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 255–260.

188. Macklem, P. The physiology of small airways. / P. Macklem // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998 – Vol.157. – P. 181–183.

189. Maurer, M. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA 2 LEN task force report / M. Maurer, K. Weller, C. Bindslev-Jensen, et al. // *Allergy.* 2011. Vol. 66. P. 317–330.

190. McAleer, M.A. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease / M.A. McAleer, A.D. Irvine // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 280–291.

191. Meltzer, E.O. Use of the asthma control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. / E.O. Meltzer, W.W. Busse, S.E Wenzel et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 167–172.

192. Meltzer, E.O. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey / E.O. Meltzer, R. Nathan, J. Derebery et al. // *Allergy Asthma Proc.* – 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 244–254.

193. Mikos, M. High-resolution computed tomography evaluation of peripheral airways in asthma patients: comparison of focal and diffuse air trapping / M. Mikos, P. Grzanka, K. Sladek et al. // *Respiration.* – 2009. – Vol. 77. – P. 381–388.

194. Moore, W.C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program / W.C. Moore, D.A. Meyers, S.E. Wenzel, W.G. Teague, H. Li et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181(4). – P. 315–323.

195. Na, S.Y. Analisis of Colonization and Genotyping of the Exotoxins of *Staphilococcus aureua* in Patients with Atopic Dermatitis / S.Y Na, J.Y. Roh, J.M. Kim et al. // *Ann. Dermatol.* – 2012. – Vol.24 – P.413–419.

196. Papaiwannou, A. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review /A. Papaiwannou1, P. Zarogoulidis1, K. Porpodis, et al // *Journal of Thoracic Disease* – 2014 – Vol.6. – P. 146–151.

197. Park, S.W. Air trapping is a major determinant of persistent airway obstruction in asthmatics / S.W. Park, J.S. Park, S.H. Jeong et al. // *Respir. Med.* – 2012. – Vol.106. – № 6. – P.786–793.

198. Peres, T. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction / T. Peres, P. Chanez, D. Dusser, Ph Deviller. // Elsevier Ltd. – 2013. – Vol. 107. – №11. – P. 1667– 1674.

199. Quanjer, P.H. Measurement of FEF25-75 % and FEF75 % does not contribute to clinical decision making / P.H. Quanjer et al. // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 1051–1058.

200. Rehal, B. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985–2010. / B. Rehal, A. Armstrong. // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. P.17520.

201. Schatz, M. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. / M. Schatz, E.O. Meltzer, R. Nathan et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 104. P. 118–124.

- 202.** Schermer, T.R.J. Accuracy and Precision of desktop spirometers in general practices / T.R.J. Schermer, A.J. Crockett, P.J.P. Poels et al. // *Respiration*. – 2012. – Vol. 83. – P. 344–352.
- 203.** Shifren, A. Mechanisms of Remodeling in Asthmatic Airways. / A. Shifren, C. Witt, C. Christie et al. // *Journal of Allergy* Volume. 2012. P. 1-16.
- 204.** Siroux, V. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach / V. Siroux, X. Basagana, A. Boudier, I. Pin, J. Garcia-Aymerich et al. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – № 38(2). – P. 310–317.
- 205.** Sicherer, S.H. Food allergy / S.H. Sicherer, Sampson H.A. // *The J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol. 125. P. 116-125.
- 206.** Spergel, J.M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. / J.M. Spergel. // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010. Vol. 30. P. 269–280.
- 207.** Stalder, J.F. Patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. / J.F. Stalder, S. Barbarot, A. Wollenberg et al. // *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 1114–1121.
- 208.** Steenbruggen, I. Harmonising spirometry education with HERMES: training a new generation of qualified spirometry practitioners across Europe / I. Steenbruggen. // *Eur. Respir. J.* 2011. – Vol. 37. – №3. – P. 479–481.
- 209.** Teeff, Z. Forces Applied by Cilia Measured on Explants from Mucociliary Tissue / Z. Teeff, Z. Priel, L.A. Ghebrey // *Biophysical Journal*. – 2007. – Vol. 92. – P. 1813–1823.
- 210.** Trian, T. Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma / T. Trian, G. Benard, H. Begueret, R. Rossignol, P.O. Girodet, D. Ghosh, O. Ousova, J.M. Vernejoux, R. Marthan, J.M. Tunon-de-Lara, P. Berger // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204(13). – P. 3173–3181.

211. Tse, S.M. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy / S.M. Tse K. Tantisira T. WessS // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11. – P. 383–392.

212. Ueda, T. Role of small airways in asthma, investigation using high-resolution computed tomography /T. Ueda, A. Niimi, H. Matsumoto et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118. – P. 1019–1025.

213. Vaidyanathan, S. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. / S. Vaidyanathan, M. Barnes, P. Williamson et al. // *Ann Intern Med.* 2011. Vol. 154. P. 293–302.

214. Van Velsen, SG. The Selfadministered Eczema Area and Severity Index in children with moderate to severe atopic dermatitis: better estimation of AD body surface area than severity. / SG. Van Velsen, M.J. Knol, I.M. Haeck et al. // *Pediatr Dermatol.* 2010. Vol. 27. P. 470–475.

215. Veen, I. Van. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma / I. Van Veen, P. Sterk, R. Schot et al. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 951–956.

216. Von Bubnoff, D. Natural killer cells in atopic and autoimmune diseases of the skin. / D. von Bubnoff, E. Andres, F. Hentges et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125. P. 60–68.

217. Weibel, E.R. Morphometry of the Human Lung / E.R. Weibel. – N.Y. 1963. – P. 111.

218. Wright, J.L. Small airway diseases: ist role in chronic airway obstruction / J.L. Wright // *Semin. Respir. Med.* – 1992. – Vol. 13. – P. 72-84.

219. Yanai, M. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure / Yanai M., Sekizawa K., Ohrui T. et al. // *J. Appl. Physiol.*, 1992, 72, 1016–1023.

220. Yixin, S. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. / Aledia A., Tatavoosian A. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – P. 671-678.

221. Yu, J. The relationship between delta-forced vital capacity (percent fall in forced vital capacity at the PC20 dose of methacholine) and the maximal airway response in patients who have mild asthma / J. Yu, Y. Yoo, D. Kim, Y. Koh // *Allergy Asthma Proc.* – 2005. – Vol. 265. – P. 366–372.

222. Zeki, A.A. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly / A.A. Zeki, M. Schivo, A. Chan et al. // *J. Allergy.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-10.