

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор—д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

**Научный руководитель:**

**Мишланов Виталий Юрьевич** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО «Пермский государственный университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

**Бельтюков Евгений Кронидович** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Купаев Виталий Иванович** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Защита состоится «13» октября 2015 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России» по адресу: 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермский государственный университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), и на сайте [www.psma.ru](http://www.psma.ru). и [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_» августа 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Малютина Наталья Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Значимость настоящего исследования обусловлена широкой распространенностью аллергических и бронхообструктивных заболеваний (GINA 2014; WAO, Ненашева Н.М., 2014). В настоящее время на основании статистических и эпидемиологических исследований можно говорить о «неинфекционной эпидемии» аллергических заболеваний (АЗ), которые имеют тенденцию к росту (Маслова Л.В., 2014; Bousquet J., 2012). Показано, что АЗ – многофакторный патологический процесс, в основе которого лежат: хроническое аллергическое воспаление, факторы наследственности, условия окружающей среды, что требует пристального внимания и углубленного изучения механизмов их развития (Holgate S.T., 2010; Абраматец Е.А., 2012; Lang A., 2010; Хелимская И.В., 2013). Актуальность изучаемой проблемы обусловлена так же тем, что АЗ часто ассоциируются с рецидивирующим течением респираторных симптомов и синдромом бронхиальной обструкции (БО) (ЕААСИ: A European Declaration on Immunotherapy, 2012; Steenbruggen I., 2011). Именно поэтому перспективной стратегией решения этой проблемы является решение вопросов ранней диагностики бронхообструктивных нарушений и аллергии для внедрения эффективных методов профилактики и лечения этих заболеваний (Дробик О.С., 2014; Княжеская А.В., 2012; Papatwannou A., 2014). В нашем исследовании мы оценивали эффективность применения нового метода диагностики заболеваний органов дыхания – электроимпедансной спирометрии (Мишланов В.Ю., 2011). В предыдущих исследованиях были получены данные об увеличении модульного значения импеданса  $|Z|$  у больных бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ) обратно пропорционально снижению ОФВ<sub>1</sub> (Мишланов В.Ю. и др., 2013). Новая методика не требует выполнения маневров форсированного дыхания, проста в применении, в том числе может применяться у детей, пожилых лиц, больных, находящихся в бессознательном состоянии. Наше исследование посвящено изучению эффективности применения нового метода в практике врача в сочетании

с динамическим наблюдением за пациентами, что позволит осуществить планирование профилактических мероприятий и реабилитацию пациентов с факторами риска БОЗ в практике семейного врача.

**Цель исследования:** изучить эффективность применения электроимпедансной спирометрии в диагностике бронхообструктивных заболеваний, оценке результатов бронхолитической терапии и определить взаимосвязи нарушений функции внешнего дыхания с аллергологическим статусом больного.

**Задачи исследования:**

1. Выполнить обследование больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с применением нового электроимпедансного метода и традиционной спирометрии, определить параметры электрического импеданса дыхательных путей в зависимости от тяжести течения заболевания и аллергологического статуса.
2. Обследовать больных аллергическими заболеваниями, а также их кровных родственников, не имеющих клинических или спирометрических признаков бронхообструктивного синдрома с помощью электроимпедансной спирометрии.
3. Оценить результаты экспериментального исследования влияния скорости потока аэрозольных частиц раствора хлорида натрия на величину электрического импеданса.
4. 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 бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Установлена

отрицательная взаимосвязь модульного значения электрического импеданса  $|Z|$  и показателей традиционной спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВвыд, СОС<sub>25-75</sub>, ФЖЕЛ). Определены нормативы параметров электрического импеданса органов дыхания в группе здоровых лиц и критерии диагностики БО. Доказано, что больные АЗ 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. Показана значимость применения электроимпедансной спирометрии для оценки эффективности бронхолитической терапии у больных БОЗ.

**Практическая ценность.** Предложен новый метод диагностики БОЗ органов дыхания, доказана эффективность его применения для выявления бронхообструктивных нарушений, сопровождающихся снижением скорости воздушного потока дыхательных путей. Теоретически обоснованы перспективы научных исследований связанных с изучением механизмов не только БОЗ, но и других респираторных заболеваний, включая пневмонии, интерстициальные болезни легких, заболевания сосудов малого круга кровообращения и плевры.

Ценность настоящего исследования 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.

Показана возможность использования электроимпедансной спирометрии у больных БА и ХОБЛ с целью диагностики механизмов БО в тесте с бронхолитиком.

Предложенный метод может быть использован для диспансеризации населения и выявления скрытых нарушений органов дыхания у больных АЗ. Была показана возможность применения метода электроимпедансной спирометрии 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 лично разработана концепция, цель и задача научного исследования, проведены клинические и экспериментальные исследования. Осуществлен сбор первичной документации, систематический клинический, функциональный и статистический анализ всей полученной информации.

**Апробация работы и публикации.** Основные положения и результаты

исследования доложены, обсуждены на I съезде терапевтов Приволжского Федерального Округа (г. Пермь, 2011 г.), XI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Уфа, 2011 г.), 13-м и 15-ом Ежегодных конгрессах Европейского респираторного общества (Барселона, 2013 г., Амстердам 2015 г.). Всего по теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 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 объёмом 129 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 222 источника, в том числе 138 отечественных и 84 иностранных. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами и 23 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал, методы и дизайн исследования.** Работа выполнена на базе частных Медицинских центров «Медэкс» и «Авиценна» (г. Пермь) в период с 2010 по 2015 гг.

Всего обследовано 95 человек, средний возраст которых составил 35,9 (от 18 до 65 лет). Среди них больных БА и ХОБЛ – 27, больных АЗ заболеваниями без признаков БО – 21 человек (АР, АД, ПА, поллиноз, крапивница, кровных родственников больных аллергическими и бронхообструктивными заболеваниями, не имеющих клинических проявлений бронхообструктивного синдрома – 13, и 34 практически здоровых лиц.

**Критерии исключения из исследования:** наличие острых респираторных заболеваний, тяжелых и декомпенсированных хронических заболеваний

внутренних органов, отказ от участия в исследовании.

Исследование проводилось на основе добровольного информированного согласия пациента в соответствии с п. 4.6.1 приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Работа одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО ПГМУ им. Ак. Е.А. Вагнера (протокол №46 от 26.06.2013г.).

На этапе планирования определено необходимое количество наблюдений для достижения 80% мощности исследования. Проведено простое сравнительное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

**Методы исследования. Общеклиническое обследование.** Программа обследования пациентов включала изучение жалоб, анамнеза жизни и развития заболевания, а также оценку наследственности, факторов, вызывающих обострение (физическая нагрузка, эмоции, холодный воздух, ОРВИ, контакт с потенциальными аллергенами), динамику заболевания, жилищно-бытовые условия и сопутствующую патологию. Проводилось физикальное обследование больных и практически здоровых лиц.

**Аллергологическое обследование.** Изучался аллергологический анамнез в отношении бытовых, пищевых, эпидермальных, пыльцевых и лекарственных аллергенов. Учитывали факторы экспозиции и элиминации потенциальных аллергенов, наследственность по аллергическим и БОЗ, 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.

**Лабораторные исследования.** Всем пациентам групп обследования проводился общий анализ крови (ОАК), аллергологическое обследование с определением концентрации общего IgE, специфических IgE к потенциальным аллергенам в крови: бытовым, пищевым, эпидермальным и пыльцевым

аллергенам.

**Клиническое исследование функции внешнего дыхания методом электроимпедансной спирометрии у больных БА и ХОБЛ**

**Экспериментальное исследование влияния скорости потока аэрозоля раствора хлорида натрия на электрический импеданс**

**Бронхомоторный тест с применением электроимпедансной спирометрии**



## Рисунок 1. Дизайн исследования

### **Инструментальное обследование**

*Исследование функции внешнего дыхания. Традиционная спирометрия* выполнялась на приборе Spiro-Спектр, производство ООО «Нейрософт», г. Иваново. Определялись: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub>, ПСВ, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, МВЛ. 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%.

*Электроимпедансная спирометрия* по авторской методике (Мишланов В.Ю. и др., 2011), выполнялась с использованием нетбука Acer Aspire One D257, оснащенного программой для ЭВМ «БИА-лаб» (Свидетельство на программу для ЭВМ №2011611135 Роспатента), а также ультразвукового ингалятора Муссон-3. Применяли метод поличастотной электроимпедансометрии, который заключается в регистрации модульного значения импеданса  $|Z|$  и фазового угла ( $\varphi$ ) на частотах 20, 98, 1000, 5000, 10000, и 20000 Гц переменного электрического тока малой мощности (ток синусоидальный, напряжение 0,3-3 В, сила тока 0,3 мА) во время ингаляции 0,9% раствора хлорида натрия.

### **Экспериментальное исследование электрического импеданса аэрозолей.**

Экспериментальное исследование выполнялось с применением 2 небулайзерных ультразвуковых ингаляторов – Муссон-2 и Omron UltraAir NE-U17-E, различающиеся по размерам генерируемых частиц и скорости потока аэрозоля, и измерительной камеры, представляющей собой полистероловую трубку диаметром 10 мм и длиной 70 мм, внутри которой на расстоянии 3мм располагались хлоридсеребряные электроды размерами 25x8 мм. Для получения аэрозоля использовались 0,9% и 10% растворы хлорида натрия. В ходе эксперимента оценивалась величина  $|Z|$  в зависимости от степени насыщения

аэрозоля, размеров и скорости потока аэрозольных частиц.

**Статистическая обработка материала.** Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 8.0. Большинство анализируемых признаков имели правильное распределение и представлены как  $M \pm \sigma$ . Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, представлено в виде  $Me$ ; 10%; 90% (медиана, 10% и 90% перцентили). Для выявления существенных различий по порядковым признакам в независимых группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение трех независимых групп по одному количественному признаку проводилось непараметрическим методом Краскела–Уоллиса. Для определения достоверности различий признака в ходе динамического наблюдения применяли Т-критерий Вилкоксона. Различия показателей считались достоверными при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для ранговых значений. Оценка предикторной ценности показателей проводилась с использованием метода линейной регрессии. 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 выполняли расчет площади под кривой AUC (Area Under Curve).

Автор выражает благодарность за помощь в выполнении экспериментальных исследования и статистической обработке полученного результата старшему научному сотруднику Института механики сплошных сред, доценту Зуеву А.Л., заведующему кафедрой компьютерных систем и телекоммуникаций ГБОУ ВПО ПГНИУ доктору физ.-мат. наук, профессору Марценюку М.А. и аспиранту кафедры Мишланову Я.В.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

## **Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования больных бронхообструктивными заболеваниями**

В I группе наблюдения обследовано 20 пациентов с БА (средний возраст 35,2 лет), и 7 с ХОБЛ (средний возраст – 48,3 года).

На момент исследования, среди 20 больных БА: 60% предъявляли типичные жалобы свойственные основному заболеванию (повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов, кашель, одышка, приступы затрудненного дыхания); 16% отмечали только кашель по ночам и/или ранним утром; у 20% пациентов отмечено обострение течения БА; 70% больных БА получали базисную терапию; 30% пациентов получали только  $\beta_2$ -агонисты короткого действия в период обострения.

Больные ХОБЛ предъявляли характерные жалобы: одышка, кашель с небольшим количеством трудно отделяемой мокроты. На момент исследования все пациенты получали комбинированную ингаляционную терапию (ингаляционные глюкокортикостероиды +  $\beta_2$ -агонист длительного действия + тиотропиум бромид). Среди включенных в исследование пациентов с ХОБЛ были лица со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Структура тяжести больных БА была следующей: 20% – легкая, 65% – средней тяжести, 15% – тяжелое течение. У пациентов, имевших сочетанное течение заболевания с другими АЗ, астма имела течение средней тяжести.

У 40% пациентов с БОЗ концентрация общего IgE была более 200 кЕ/л, из этого числа больных у 43% больных концентрация IgE выявлялась более 500 кЕ/л, и у 30% отмечалась эозинофилия периферической крови более 5%.

Исследование функции внешнего дыхания больным БОЗ и практически здоровым лицам проводили методом традиционной и электроимпедансной спирометрии. Анализ средних значений традиционной спирометрии позволяет констатировать умеренные и тяжелые бронхообструктивные нарушения у больных I группы (таблица 1).

Таблица 1.  
Сравнительный анализ результатов традиционной спирометрии у больных бронхообструктивными заболеваниями и здоровыми лицами.

Параметры	БОЗ (n=27)	Здоровые лица (n=34)	p
ЖЕЛ%	86,0±6,4	97,8±9,3	<b>0,0001</b>
ФЖЕЛ%	76,2±6,1	99,5±10,5	<b>0,0001</b>
ОФВ <sub>1</sub> %	58,9±9,4	95,5±8,6	<b>0,000</b>
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	68,2±9,7	96,7 ±11,6	<b>0,0000</b>
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	76,8±9,5	98,1±9,5	<b>0,0176</b>
СОС%	57,7±20,9	89,5±8,7	<b>0,0001</b>
ПСВ	71,6±14,3	91,1±10,3	<b>0,0002</b>
МОС25%	64,9±26,9	90,6±7,3	<b>0,0001</b>
МОС50%	65,2±26,9	90,2±8,4	<b>0,0000</b>
МОС75%	68,8±25,7	85,5±9,6	<b>0,0002</b>
МВЛ%	70,8±17,8	87,9±21,8	<b>0,0001</b>

Установлено достоверное увеличение показателей модульного значения электрического импеданса  $|Z|$  в группе больных бронхолегочными заболеваниями по сравнению с группой здоровых лиц (таблица 2).

Таблица 2.  
Сравнительный анализ результатов показателей электроимпедансной спирометрии между группами больных бронхолегочными заболеваниями и группой здоровых лиц.

Параметры	Частота зондирующего тока (Гц)	БОЗ (n=27)	Здоровые лица (n=34)	p
$ Z $	20	79687,1±51532,6	28300,4±10256,1	<b>0,0001</b>
	98	50795,5±33668,4	19530,6±9221,9	<b>0,0001</b>
	1000	36080,9±28743,5	9929,9±4196,1	<b>0,0001</b>
	5000	15285,9±7275,9	5690,0±2591,7	<b>0,0011</b>
	10000	7943,9±41741	2698,4±1366,6	<b>0,0108</b>
	20000	5524±3093,7	1628,4±1366,6	<b>0,0123</b>
$\varphi$	20	-25,9±16,0	-33,9±14,5	<b>0,0292</b>
	98	-20,1±9,9	-30,1±15,6	<b>0,0033</b>
	1000	-15,6±8,5	-23,3±11,4	<b>0,0047</b>

Методом корреляционного анализа установлена сильная обратная связь между величиной  $|Z|$  на частотах переменного зондирующего электрического тока 5000, 10000, 20000 Гц и ОФВ<sub>1</sub>. ( $r=-0,7583$ ,  $p=0,0001$ ;  $r=-0,7500$ ,  $p=0,0001$ ;  $r=-0,7587$ ,  $p=0,0001$ , соответственно).

Выявленные достоверные взаимосвязи между модульным значением

электрического импеданса  $|Z|$  и скоростными показателями традиционной спирометрии позволили выдвинуть гипотезу о зависимости величины электрического импеданса от скорости воздушного потока дыхательных путей.

При сравнительной характеристике результатов электроимпедансной спирометрии было установлено, что величина  $|Z|$  на частоте 20 Гц у больных средней тяжести заболевания достоверно выше чем у пациентов с легким персистирующим течением БА ( $p=0,005$ ).

Из 27 пациентов, страдающих БОЗ, 51,9% имели аллергические реакции. В этой подгруппе пациентов выявлена прямая средней силы зависимость модульного значения импеданса  $|Z|$  на частоте 20 Гц с показателями традиционной спирометрии ЖЕЛ ( $r=0,6858$ ,  $p=0,006$ ) и ПОС ( $r=0,6254$ ,  $p=0,016$ ), и сильная отрицательная связь угла отклонения вектора напряжения тока  $\varphi$  на частоте 20 Гц со скоростным показателем СОС ( $r=0,7239$ ,  $p=0,003$ ), а так же на частоте 20 КГц с показателем ПОС ( $r=0,7295$ ,  $p=0,003$ ).

В проведенном нами сравнительном анализе результатов электроимпедансной спирометрии у больных БА и ХОБЛ, выявлено достоверно большее модульное значение  $|Z|$  у больных ХОБЛ на частоте 20 и 1000 Гц ( $p=0,0001$  и  $p=0,0038$ ), что предположительно объясняется преимущественным поражением мелких дыхательных путей и паренхимы легких у больных ХОБЛ.

Определены оптимальные точки разделения для изучаемых показателей электрического импеданса больных БОЗ и здоровых лиц. На частоте переменного зондирующего тока 20 Гц точка разделения 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.

Наилучшие операционные характеристики получены на частоте менее 1000 Гц. Однако сравнительный анализ ROC-кривых для модульного значения  $|Z|$  измеренного на частотах 1000 и 20000 Гц зондирующего переменного тока статистически значимых различий не выявил, в обоих случаях величина АУС близка к 1,0 (0,95 и 0,89, соответственно), что свидетельствует о высокой

диагностической эффективности обоих показателей (рисунок 2).

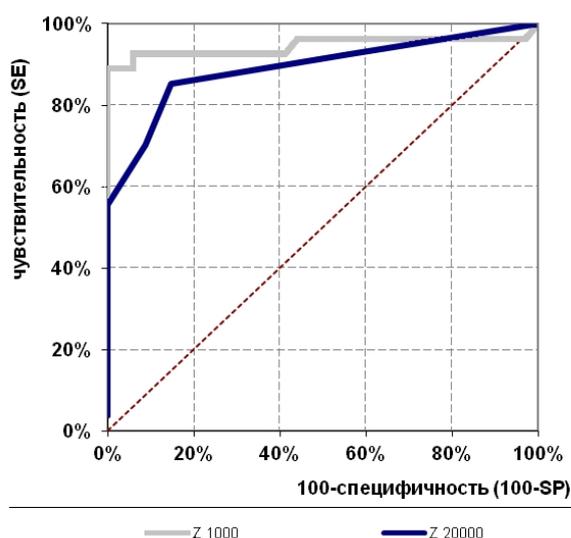


Рисунок 2. Сравнение ROC-кривых оценки модульного значения электрического импеданса  $|Z|$  зондирующего переменного тока на частотах 1000 и 20000Гц.

Наиболее высокие операционные характеристики получены на частоте 1000 Гц, при которой чувствительность метода диагностики БОС составила 92,6 %, а специфичность 91,2%.

Таким образом, обследование больных БА и ХОБЛ, имеющих клинические проявления БОС выявило, что увеличение степени БО и тяжести течения заболевания сопровождается увеличением модульного значения электрического импеданса дыхательных путей. Более значимые изменения электрического импеданса выявлены у больных ХОБЛ, что косвенно подтверждает чувствительность нашего метода при патологии мелких дыхательных путей (МДП).

### **Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования больных аллергическими заболеваниями II группы наблюдения**

Среди 21 больного АЗ (средний возраст 33,7 лет) отягощенный аллергологический анамнез отмечался у 68% пациентов. Среди пациентов данной группы преобладали лица с АР (58%). При увеличении продолжительности

болезни и возраста пациентов у 50% больных, установлен рост длительности обострений, у 10% больных, имевших ранее только сезонные обострения, выявлено изменение характера течения заболевания, его круглогодичный характер. У части больных (10%) с исходной бытовой и эпидермальной сенсibilизацией, наоборот, с течением времени появилась пыльцевая аллергия, и на фоне круглогодичных проявлений АР пациенты отмечали ухудшение в сезон пыления причиннозначимых аллергенов. При изучении анамнеза у 19% пациентов в детском возрасте выявлены проявления АД. Среди обследованных пациентов ПА наблюдалась у 28,6% больных, а у 18,2% отмечались аллергические реакции на прием медикаментов (антибиотики, сульфаниламидные препараты).

Повышение общего IgE определялось у 76,2% обследованных больных, из которых более 500МЕ/л у 56,2%, а так же у 47,6% отмечалась эозинофилия в периферической крови более 5%.

Анализ средних значений величин показателей традиционной и электроимпедансной спирометрии в группе больных с АЗ, позволяет констатировать наличие более низких объемных и скоростных показателей традиционной спирометрии, и наличие высоких величин  $|Z|$ , чем у здоровых лиц (таблицы 3, 4).

Таблица 3.

Средние величины показателей традиционной спирометрии между группами больных АЗ и здоровых лиц.

Параметры	Пациенты с АЗ (n=21)	Здоровые лица (n=34)	p
ЖЕЛ%	93,0±11,7	97,8±9,3	0,1006
ФЖЕЛ%	92,9±11,6	99,5±10,5	<b>0,0339</b>
ОФВ <sub>1</sub> %	82,5±6,1	95,5±8,6	<b>0,0000</b>
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	89,7±10,1	96,7 ±11,6	<b>0,0255</b>
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	89,6±8,7	98,1±9,5	<b>0,0014</b>
СОС%	84,4±9,8	89,5±8,7	0,0526
ПСВ	85,1±6,2	91,1±10,3	<b>0,0202</b>
МОС25%	92,1±10,7	90,6±7,3	0,5322
МОС50%	89,6±7,8	90,2±8,4	<b>0,0011</b>
МОС75%	87,8±5,7	85,5±9,6	0,3190

Таблица 4.

Средние величины показателей электроимпедансной спирометрии между

группами больных АЗ и группы здоровых лиц.

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

Выявлена средней силы прямая взаимосвязь модульного значения электрического импеданса |Z| на частоте 20 Гц и МОС<sub>25</sub> (r=0,4630, p=0,0350), и средней силы обратная связь фазового угла φ отклонения вектора напряжения тока на частоте 20 и 1000 Гц с величиной ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (r=0,4962, p=0,0221; r=-0,5770, p=0,0006). Сильная отрицательная взаимозависимость фазового угла φ и величины ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (r=-0,7406, p=0,0396) обнаружена на частоте зондирующего переменного электрического тока 10000 Гц.

На основании выявленных ранее точек разделения показателей электроимпедансной спирометрии между больными БОЗ и здоровыми лицами, у больных с АЗ выявлена БО на частоте зондирующего переменного тока 20 Гц у 42,9%, 47,6% на частоте 98 Гц, 76,2% на частоте 1 КГц, 71,4% на частоте 5 КГц, 100% на частоте 10КГц и 47,6% на частоте 20 КГц.

Полученные данные доказывают наличие скрытой БО у всех обследованных больных АЗ. Выявлена высокая чувствительность нового метода диагностики по отношению к традиционному спирометрическому исследованию, что можно предположительно, объяснить способностью метода электроимпедансной спирометрии выявлять поражение МДП.

Таким образом, установлено, что средние величины модульного значения электрического импеданса |Z| у больных АЗ статистически значимо выше, чем в

группе здоровых лиц, не зависимо от наличия или отсутствия спирометрических признаков БО.

### Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования III группы наблюдения кровных родственников больных БОЗ и АЗ

В исследование включено 13 кровных родственников больных бронхообструктивными и АЗ, их средний возраст составляет 36,2 лет. При изучении аллергологического анамнеза кровных родственников у 46,2% выявлена поливалентная сенсibilизация. В 50% случаев отмечался одинаковый спектр аллергенов у обследованных больных и их родственников. Клинические анализы и величина общего IgE в сыворотке крови у родственников больных аллергическими и бронхолегочными заболеваниями были в пределах нормы.

При изучении результатов импедансометрического исследования родственников больных бронхообструктивными и аллергическими заболеваниями были выявлены достоверные отличия от здоровых лиц с преобладанием значений величины  $|Z|$  на частоте 98, 1000, 5000, и угла  $\varphi$  на частотах 1000, 10000, 20000 Гц (таблица 5).

Таблица 5.

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

Параметры	Частота зондируемого тока (Гц)	Родственники больных (n=13)	Здоровые лица (n=34)	p
$ Z $	20	34482,3±13170,1	28300,4±10256,1	0,0947
	98	29038,1±14272,9	19530,6±9221,9	<b>0,0090</b>
	1000	12534,9±8082,3	9929,9±4196,1	<b>0,0250</b>
	5000	9877,8±4360,8	5690,0±2591,7	<b>0,0017</b>
	10000	7297,0±2049,0	2698,4±1366,6	0,0726
	20000	3812,2±1727,7	1628,4±1366,6	0,6291
$\varphi$	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	<b>0,0313</b>
	5000	-12,1±2,4	-16,8±11,0	1,0000
	10000	-7,1±1,9	-12,4±6,5	<b>0,0017</b>
	20000	-4,8±2,8	-10,4±8,4	<b>0,0257</b>

Примечание: жирным шрифтом выделен достоверный критерий Манна – Уитни.

Анализ полученных данных традиционного спирометрического исследования кровных родственников больных АЗ и здоровых лиц достоверных

различий не выявил (таблица 6).

Таблица 6.  
Сравнительный анализ результатов показателей традиционной спирометрии между группами родственников и здоровых лиц.

Параметры	III группа родственники больных (n=13)	IV группа Здоровые лица (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 <sub>1</sub> %	95,6±8,8	95,5±8,6	0,5686
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	94,2 ±8,8	96,7 ±11,6	0,0829
ОФВ <sub>1</sub> /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
МОС25%	93,8±6,9	90,6±7,3	0,1874
МОС50%	92,9±10,0	90,2±8,4	0,3584
МОС75%	88,5±8,1	85,5±9,6	0,3218
МВЛ%	88,1±8,0	87,9±21,8	0,5996

Оценка взаимосвязи модульного значения электрического импеданса  $|Z|$  с рядом показателей традиционной спирометрии выявила умеренную и сильную обратную связь (таблица 7).

Таблица 7.  
Достоверные взаимосвязи между показателями традиционной и электроимпедансной спирометрии в III группе наблюдения.

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

Учитывая значения электроимпедансной спирометрии с использованием указанных выше точек разделения, среди кровных родственников больных АЗ на частоте 20 Гц у 3 пациентов были 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 с признаками

скрытой БО, не имеющие изменения показателей традиционной спирометрии.

Таким образом, мы считаем, что полученные данные указывают на эффективность предложенного метода электроимпедансной спирометрии для выявления клинически скрытой БО.

### Оценка эффективности бронхолитической терапии

Бронхомоторный тест проводили 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<sub>1</sub> и/или ПСВ на 12%, а абсолютный прирост – более 200 мл.

Показано, что бронходилатационная проба, по данным прироста ОФВ<sub>1</sub>, являлась положительной у обследованных больных, в то же время достоверность результатов подтверждалась ростом показателей ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, МВЛ (таблица 8).

Таблица 8.  
Динамика параметров традиционной спирометрии

Показатели традиционной спирометрии	До ингаляции с бронхолитиком	После ингаляции с бронхолитиком	p
ЖЕЛ%	78,4±20,8	90±17,2	<b>0,0356</b>
ОФВ <sub>1</sub> %	69,3±24,6	81,0±25,9	<b>0,0351</b>
МВЛ%	67,1±28,4	76,4±27,5	<b>0,0299</b>

Отмечено достоверное снижение постбронходилатационных параметров модульного значения  $|Z|$  электрического импеданса на частотах 5000 и 10000 (таблица 9, рисунок 3).

Таблица 9.  
Динамика параметров электроимпедансной спирометрии

Частота зондирующего	До ингаляции с	После ингаляции с	p

переменного электрического тока	бронхолитиком	бронхолитком		
Z	5000	71229,4±88062	35216,6±49028,9	<b>0,0500</b>
	10000	53100,6±65969,1	33285,8±46827,2	<b>0,0265</b>

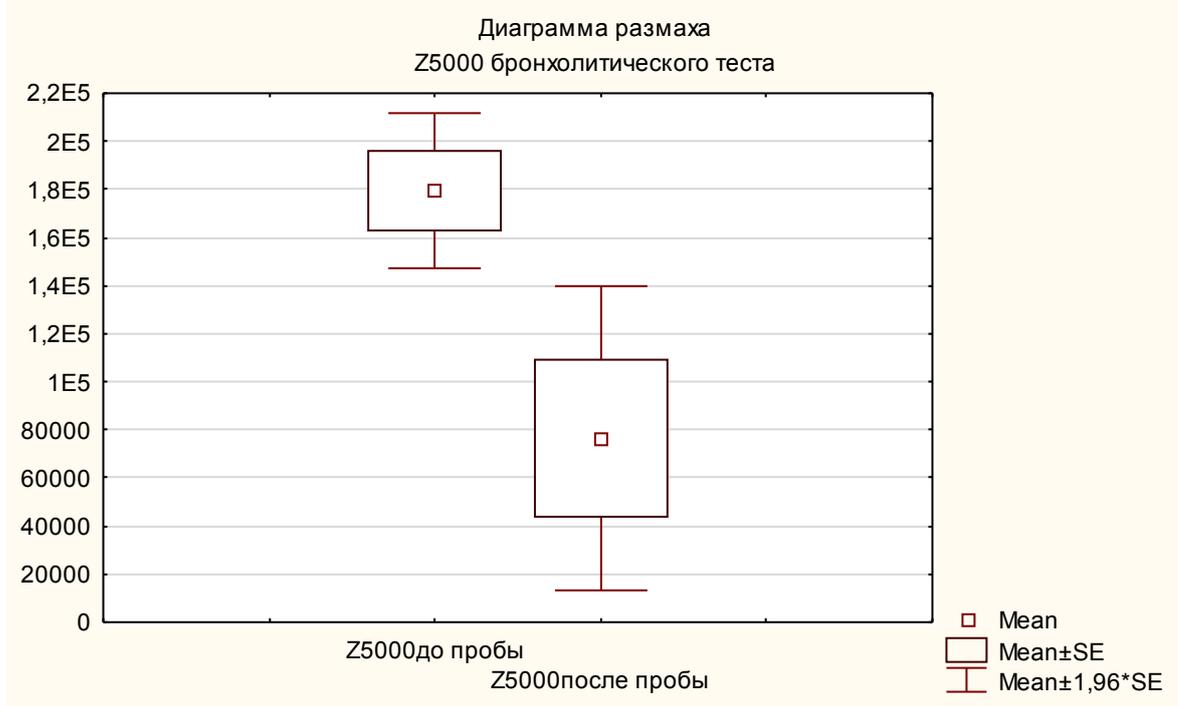


Рисунок 3. Результаты оценки модульного значения  $|Z|$  при выполнении электроимпедансной спирометрии на частоте 5000 Гц до и после бронходилатационного теста.

Выполнение корреляционного анализа позволило установить сильную отрицательную взаимосвязь фазового угла отклонения вектора напряжения тока  $\varphi$  на частоте 10000 Гц с показателями традиционной спирометрии ПСВ, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>75</sub> (таблица 10).

Таблица 10.

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 <sub>25</sub> до ингаляции с бронхолитиком	-0,9540	0,0495
	МОС <sub>25</sub> после ингаляции с бронхолитиком	-0,9647	0,0352
φ10000 после ингаляции с бронхолитиком	МОС <sub>75</sub> до ингаляции с бронхолитиком	-0,9877	0,0122
	МОС <sub>75</sub> после ингаляции с бронхолитиком	-0,9997	0,0002

В результате исследования установлено, что параметры электроимпедансной

спирометрии достоверно снижаются после бронходилатационного теста. Это позволяет нам получить наиболее достоверные сведения о состоянии бронхиальной проходимости у больных БА с частично контролируемым и неконтролируемым течением заболевания.

Для подтверждения гипотезы о зависимости величины электрического импеданса аэрозоля хлорида натрия, заполняющего дыхательные пути в тесте электроимпедансной спирометрии, от скорости потока аэрозольных частиц мы провели **экспериментальное исследование** – изучение электропроводности аэрозоля 0,9% и 10% растворов хлорида натрия. 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 2В. При выполнении эксперимента, обнаружена зависимость величины  $|Z|$  от насыщения аэрозоля заряженными частицами (концентрации раствора хлорида натрия). Установлена обратная зависимость электрического импеданса от скорости потока аэрозольных заряженных частиц, генерированных ингалятором. Чем меньше размер частиц аэрозоля, тем зависимость от скорости их потока выше. Таким образом, в ходе эксперимента было установлено, что электрический импеданс потоков аэрозолей имеет обратно пропорциональную зависимость от размеров аэрозольных частиц, концентрации ионов в соляном растворе и скорости потока.

Как известно, МДП суммарно имеют значительно больший диаметр, чем трахея и главные бронхи. Следовательно, поражение МДП может вызывать максимальные изменения потока аэрозольных частиц в трахее и в мундштуке измерительного прибора. В итоге, мы можем сделать заключение о том, что величина электрического импеданса отражает изменения диаметра дыхательных путей влияющего на скорость потока воздуха у больных бронхообструктивными и аллергическими заболеваниями.

Таким образом, установлено, что величина электрического импеданса отражает изменения диаметра дыхательных путей у больных БО и АЗ, а также их кровных родственников. Выявлена строгая закономерность увеличения модульного значения  $|Z|$ , на различных частотах у больных БОЗ, что соответствует сужению диаметра дыхательных путей у больных БА. На основании полученных результатов исследования сформулирована гипотеза о том, что распространение электрического тока вдоль дыхательных путей происходит при участии бронхиального секрета и зависит от площади сечения дыхательных путей. Была установлена взаимосвязь между модульным значением электрического импеданса зондирующего переменного тока и традиционными спирометрическими показателями, характеризующими БО. Выявленные достаточно высокие показатели модульного значения электрического импеданса  $|Z|$  у больных АЗ и их родственников без наличия клинических и спирометрических проявлений БО, позволяют предполагать наличие БОЗ у этих лиц. Данное заключение показывает, что ведущим механизмом регуляции электрического импеданса является изменение скорости аэрозольного потока дыхательных путей.

## ВЫВОДЫ

1. Увеличение степени бронхиальной обструкции и тяжести течения бронхообструктивных заболеваний сопровождается увеличением модульного значения электрического импеданса дыхательных путей, независимо от количества выявленных аллергенов.
2. Определены точки разделения величины модульного значения электрического импеданса дыхательных путей для диагностики бронхообструктивных заболеваний и их операционные характеристики. Установлен оптимальный частотный диапазон зондирующего переменного электрического тока, от 20 до 10000 Гц, соответствующий максимальным значениям точности применения электроимпедансной спирометрии.
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 может быть рекомендована для диспансерного обследования населения с целью ранней диагностики бронхообструктивных заболеваний.
2. Рекомендуется применение электроимпедансной спирометрии с целью ранней диагностики бронхиальной астмы у больных с различными аллергическими заболеваниями.
3. Выполнение бронходилатационного теста и электроимпедансной спирометрии может быть использовано с целью выявления ведущего механизма бронхиальной обструкции.
4. У больных бронхообструктивными заболеваниями электроимпедансная спирометрия рекомендуется для динамического наблюдения и оценки эффективности проводимой терапии.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### В журналах, рекомендованных ВАК России

1. Исследование функции внешнего дыхания методом электроимпедансной спирометрии: экспериментально-клинические параллели / В.Ю. Мишланов, А.Л. Зуев, Т.Л. Устьянцева, Я.В. Мишланов, В.В. Свакин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.- 2013. – Т.99.- №12.- С. 1425-1434.
2. Изучение аллергических реакция 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.
3. Возрастная динамика показателей электроимпедансной спирометрии у детей в возрасте от 3 до 16 лет / Т.Л. Устьянцева // Пермский медицинский журнал.- 2013. - Т. 30.- №4. С. 91-96.
4. Возможна ли первичная профилактика бронхиальной астмы? / Т.Л. Устьянцева, В.Ю. Мишланов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/127-21206>.

### Публикации в других изданиях

5. 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.
6. Эффективность электроимпедансной спирометрии в диагностике бронхиальной астмы / В.Ю. Мишланов, Т.Л. Устьянцева / «Онкология – XXI век: Материалы XXI Международной научной конференции по онкологии. Пермь: Изд-во «Книжный формат», 2015. – С. 239 – 244.
7. Early bronchial asthma diagnosis with electrical impedance spirometry / V.Ju. Mishlanov, A.L. Zuev, T.A. Ustyantzeva // Annual ERS Congress. Barcelona. Spain, 6-12.09.2013. Abstracts. - P1135.
8. Bronchodilation test estimation using sripometry and eiectrical impedance analysis in bronchial asthma and COPD patients / V.Ju. Mishlanov, T.A. Ustyantzeva, V.A. Nedugov, O.C. Kalinin, A.V. Katkova // ESR International Congress. Amsterdam. Netherlands, 26-30. 09.2015. Abstracts. – 852826.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД	атопический дерматит
АР	аллергический ринит
АЗ	аллергические заболевания
БА	бронхиальная астма
БО	бронхиальная обструкция
БОЗ	бронхообструктивные заболевания
БОС	бронхообструктивный синдром
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
МВЛ	максимальная вентиляция легких
МДП	мелкие дыхательные пути
МОС	максимальная объемная скорость выдоха
ОФВ <sub>1</sub>	объем форсированного выдоха в 1-ю секунду
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	Индекс Тиффно
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	Модифицированный индекс Тиффно
ПА	пищевая аллергия
ПСВвыд	пиковая объемная скорость выдоха
СОС <sub>25-75</sub>	средняя объемная скорость
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
AUC	(area under ROC curve, площадь под ROC кривой)
GINA	Global Initiative For Asthma (Глобальная стратегия лечения и профилактики БА)
WAO (BAO)	World Allergy Organization (Всемирная Аллергологическая Организация)

**Устьянцева Татьяна Леонидовна**

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

Внутренние болезни - 14.01.04

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Лицензия

Подписано в печать 11.08.2015. Формат 60х90/16.

Усл. печ. л. 2. Тираж 100 экз. Заказ № 354.

Отпечатано с готового оригинала-макета  
в типографии «На Дружбе».

Адрес: 614070, г. Пермь, ул. Дружбы, 34а.

Тел. (342)220-01-38

---