

-
5. Olejnikov Ju. V. Prirodnyj faktor bytija rossijskogo sotsiuma. M.: IFRAN, 2003. S. 258.
 6. Olejnikov Ju. V., Borzova T. V. Ekologicheskoe vzaimodejstvie obshchestva s prirodoj (filosofskij analiz). M.: Izd-vo RGSU, 2008. S. 460.
 7. Otsenochnyj doklad ob izmenenijah klimata i ih posledstvijah na territorii Rossijskoj Federatsii: Obshchee rezjume. M.: Rosgidromet, 2008. S. 28.
 8. Sovremennye global'nye izmenenija prirodnoj sredy: V 2 t. M.: Nauchnyj mir, 2006. S. 776. T. 2.
 9. Fersman A. E. Izbrannye trudy. M., 1955. T. 3. S. 798.

УДК 616.33+577.3=161.1

**В. Е. Назаров, Г. Т. Карасева,
И. Э. Джагацпаниан, А. В. Панина**

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ ГАЗОВОГО СОСТАВА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

В статье изложены результаты разработки методики для скрининговой неинвазивной диагностики заболеваний на основе измерений газового состава выдыхаемого человеком воздуха. Выявлено, что показатели органических низкомолекулярных соединений в группах с патологией значительно превышают таковые у практически здоровых лиц. Определено, что при различной патологии имеется корреляция показаний определенных сенсоров. В нашем исследовании таковыми были сенсоры, имеющие перекрестную чувствительность к предельным углеводородам (метан, этан, пропан), летучим жирным кислотам (уксусная, пропионовая, масляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, молочная и янтарная кислоты) и газам-примесям (этанол, амины, альдегиды). Рассчитаны показатели измерений у здоровых обследуемых и пациентов с различной патологией. Выявлено, что данная методика может использоваться для скрининговой диагностики заболеваний.

Ключевые слова: измерение газового состава выдыхаемого воздуха, скрининговая неинвазивная диагностика.

V. Nazarov, G. Karaseva, I. Jahatspanian, A. Panina

THE METHODS OF MEASUREMENT OF GASEOUS COMPOSITION OF EXHALED HUMAN BREATH

The article is devoted to the results of the developed non-invasive screening diagnostic method of exhaled air. The rates of the organic low-molecular compounds in patients with pathology exceed significantly those in practically healthy individuals. The correlation between the measurements of particular sensors and presence of certain diseases is shown. The research investigated gastrointestinal diseases and defined specific sensors with criss-cross sensitivity for saturated hydrocarbons, fatty acids, additional gases. The gas composition of the exhaled air in pathology and practically healthy individuals was registered and compared. The non-invasive examination of gaseous compound in the exhaled human breath in apparently healthy individuals and in patients with different diseases can be used as a screening diagnostic method.

Keywords: exhaled air, non-invasive method of diagnosis.

Поиск методов скрининговой диагностики заболеваний является актуальной проблемой современной медицины. Среди таких методов можно выделить проведение дыхательного теста и исследование газовых компонентов в выдыхаемом человеком воздухе [2; 4].

Исследованиями летучих веществ в выдыхаемом воздухе человека ученые занимаются более 100 лет. Новый этап изучения свойств выдыхаемого воздуха начался в конце 70-х годов прошлого века, когда нобелевский лауреат Лайнус Полинг предложил анализировать конденсат выдыхаемого воздуха [2]. Используя методы газовой и жидкостной хроматографии, ему удалось идентифицировать до 250 веществ, а современные методики позволяют определить до 1000 летучих компонентов [1; 4]. Несмотря на то, что тысячи летучих органических соединений были определены в выдохе человека, биохимические значения большинства из них по-прежнему в значительной степени неизвестны.

Анализ летучих веществ выдыхаемого воздуха сегодня представляет не только научный и теоретический интерес, но и имеет большое практическое применение (например, для оценки эффективности противовоспалительной терапии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких) [3; 6; 7; 8; 9; 11].

Для получения конденсата выдыхаемого воздуха используют приборы как серийного производства (Jaeger Tonnie's Hoeschberg, Германия; Respiratory Research, США), так и уникальные опытные образцы [10]. При исследовании газообмена человека наиболее актуален анализ следов газообразных веществ в выдыхаемом воздухе [5]. По выдыхаемому воздуху проводится исследование состава газообразных, легколетучих и среднелетучих органических соединений. Газы с высокой молекулярной массой характерны для многих физиологических и патологических состояний, их концентрация может изменяться при приеме многих лекарственных средств, но их диагностическую ценность необходимо установить в процессе дальнейших углубленных исследований.

Цель исследования — разработать метод и отработать методику диагностики заболеваний по газовому составу выдыхаемого воздуха.

Определение состава выдыхаемого воздуха проводилось с помощью газоанализатора «Мультисенс». Прибор представляет собой высокочувствительный анализатор газов на базе полупроводниковых сенсоров с перекрестной чувствительностью как к неорганическим газам, так и к низкомолекулярным летучим органическим компонентам.

Перед нами стояла задача: изучение лишь того спектра газов (концентрации), который бы отличался в группах здоровых обследуемых и больных. Поэтому на первом этапе для отработки методики и определения параметров измерения было выполнено исследование газового состава выдыхаемого воздуха в контрольной группе из 84 практически здоровых лиц в возрасте от 17 до 21 года. На втором этапе проведено исследование газового состава выдыхаемого воздуха в основной группе пациентов из 132 стационарных и амбулаторных больных, поступивших по скорой помощи в ГБУЗ «Покровская больница» или проходивших амбулаторное обследование на базе ГБУЗ «Поликлиническое отделение № 4».

1. Отработка методики измерений.

В нашей работе в ходе отработки методики был выработан оптимальный алгоритм проведения исследования.

Пациент за несколько дней перед обследованием получал информацию о том, что исследование должно проводиться натощак через 12 часов после последнего приема пищи. Из рациона питания за 24 часа до обследования должны быть исключены мясо, молоко, бобовые. Перед началом исследования пациент должен был прополоскать рот.

Отбор пробы осуществлялся через специальный загубник, встроенный в прибор аспирационного устройства (скорость прокачки — около 200–800 мл/мин), который помещался в ротовую полость пациента. Измеренные значения сигналов n-газовых сенсоров

регистрировались цифровым контролером. В нашем исследовании сенсоры, использованные в приборе, имели чувствительность:

- к предельным углеводородам (метан, этан, пропан),
- к летучим жирным кислотам (уксусная, пропионовая, масляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, молочная и янтарная кислоты),
- к газам-примесям (этанол, амины, альдегиды).

Каждый сенсор являлся селективным не по отношению к какому-либо газу, а к определенной химической группе газовых компонентов. Прибор регистрировал данные по каждому сенсору один раз в секунду.

Нами проводился отбор показаний окружающего воздуха до и после отбора выдыхаемого воздуха пациентом с последующим расчетом средних показателей по окружающему воздуху. Истинными показателями дыхания пациента (C_1) была разница между показаниями отдельных сенсоров (с перекрестной чувствительностью к представленным газовым компонентам) при дыхании больного (C_d — показания сенсора по выдыхаемому воздуху) и средним показателем окружающего воздуха (C_v — показания сенсора по окружающему воздуху). Расчеты проводились по каждому сенсору.

$C_1 = C_d - C_v$ (предельные углеводороды (ПУ));

$C_2 = C_d - C_v$ (КЖК и лактат, янтарная кислоты);

$C_3 = C_d - C_v$ (этанол, альдегиды, амины).

С учетом неоднородности групп по половой принадлежности и возрасту нами введен математический преобразователь (суммарная статистическая величина) — расстояние Махаланобиса (RM):

$$RM = \sqrt{(C_1^2 + C_2^2 + \dots + C_n^2)},$$

где: $C_1, C_2 \dots C_n$ — разность показаний между дыханием и воздухом помещения для каждого сенсора.

Показания сенсоров измеряются в условных единицах (у. е.).

Разработанные способы отбора газов складывались из следующих этапов:

1) определение C_v (процесс пробоподготовки) — показания сенсора по окружающему воздуху;

2) определение C_d — показания сенсора по выдыхаемому воздуху (обследование проводилось натошак).

Истинными показаниями дыхания были показатели разницы между выдыхаемым пациентом воздухом и средними показаниями исследуемого окружающего воздуха. Показания здоровых испытуемых имели разные значения. Поэтому мы разделили пациентов на три группы, а затем высчитали средние значения по каждому сенсору в у. е. (табл. 1).

Для определения оптимальных условий измерений, хранения и транспортировки изучаемых проб воздуха отбор выдыхаемого воздуха испытуемого осуществлялся отдельно как на аспирационное устройство, так и в специальные пакеты, изготовленные из материала TEDLAR. На ранних этапах исследования отбор воздуха проводился также через канал эндоскопа. Однако этот метод после первых полученных данных был исключен из-за того, что в канале эндоскопа содержится много примесей (формальдегиды, этиловый спирт), которые сохраняются после стерилизации эндоскопов и вспомогательного инструментария и могут регистрироваться газовыми хроматографами.

Таблица 1

**Показания между выдыхаемым воздухом здоровых испытуемых и окружающим воздухом
(истинные показания дыхания)**

Группа испытуемых	Предельные углеводороды (C ₁)		Летучие жирные кислоты (C ₂)		Этанол, амины, альдегиды (C ₃)	
	Показания дыхания	Кол-во	Показания дыхания	Кол-во	Показания дыхания	Кол-во
Первая группа	0,5–2,0	34	20–30	6	–0,1–0,1	34
Вторая группа	2,1–4,0	28	31–40	47	0,2–0,5	38
Третья группа	4,1 и выше	22	41 и выше	31	0,6 и выше	12
Средние значения	3,15±0,2	84	37,3±0,8	84	0,25±0,04	84

В результате многократных исследований нами было определено, что наибольшая концентрация газовых компонентов достигалась при выдыхании испытуемого в аспирационное устройство (при использовании газоанализатора «Мультисенс»). Данные от одних и тех же испытуемых (в расчетах использованы показания здоровых и больных), отобранные непосредственно в аспиратор (показания сенсоров по предельным углеводородам (C₁) и летучим жирным кислотам (C₂)), были стабильно выше на 20–30%, чем при отборе в пакет. И, напротив, наблюдалось накопление в мешке газов-примесей и увеличение показаний сенсора (C₃) по этанолу, альдегидам (табл. 2).

Таблица 2

**Показания сенсоров при непосредственном поступлении выдыхаемого воздуха
на средство отбора и в накопительном мешке (через 24 часа)**

Предельные углеводороды (C ₁)		Летучие жирные кислоты (C ₂)		Этанол, амины, альдегиды (C ₃)	
Средние значения					
Аспирац. устр-во	Накопит. мешок	Аспирац. устр-во	Накопит. мешок	Аспирац. устр-во	Накопит. мешок
208,6	91,4	163,2	46,7	143,4	218,2

2. Результаты первичных измерений здоровых и больных обследуемых.

После отработки методики измерений и определения основных датчиков и параметров измерения нами были выполнены первичные измерения в исследуемых группах больных для проведения первичных расчетов и определения возможностей использования метода с целью диагностики заболеваний. Помимо 84 здоровых испытуемых, нами были обследованы 132 стационарных и амбулаторных больных, поступивших по скорой помощи или проходивших амбулаторное обследование.

Основной задачей формирования групп сравнения было выявить параметры дифференциальной диагностики между заболеваниями, способными изменять состав выдыхаемого воздуха. Диагноз у обследованных больных был верифицирован на основании результатов комплексного клинического и лабораторного обследования с применением современных диагностических методов (биохимических, рентгенологических, эндоскопических, морфологических и др.). После проведения клинικο-диагностических и инструментальных исследований группам была присвоена следующая кодировка: рак желудка

(РЖ), заболевания желудка (ЗЖ), заболевания органов брюшной полости (ЗОБП), заболевания легких (ЗЛ), заболевания полости рта (ЗПР).

Нами рассмотрены средние показания трех сенсоров по окружающему воздуху (на момент проведения исследования) и по дыханию здоровых пациентов и больных в каждой отдельно сформированной группе (рис. 1–4).

Показания сенсоров, в у.е.

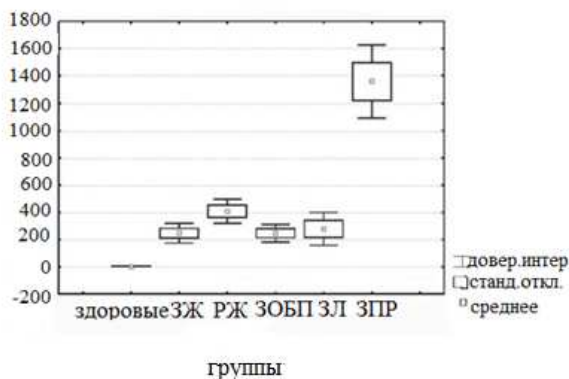


Рис. 1. Показания сенсора C_1 (предельные углеводы) в группах с различной патологией и здоровых

Показания сенсора, в у.е.

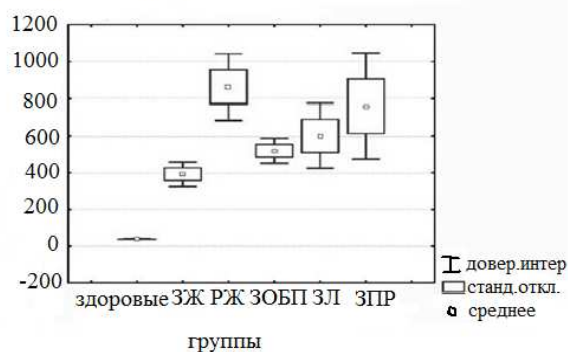


Рис. 2. Показания сенсора C_2 (летучие жирные кислоты) в группах с различной патологией и здоровых

Показания сенсора, в у.е.

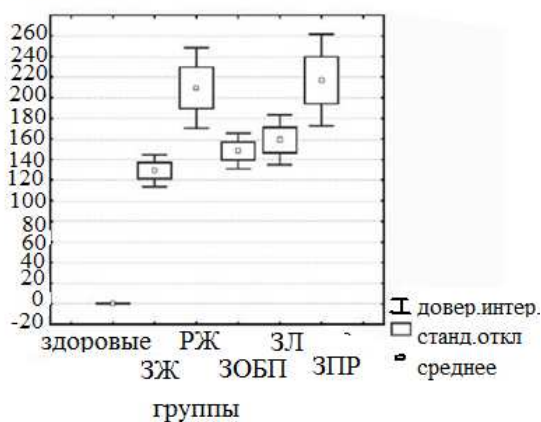


Рис. 3. Показания сенсора C_3 (этанол, амины, альдегиды) в группах с различной патологией и здоровых

Значения RM, в у.е.

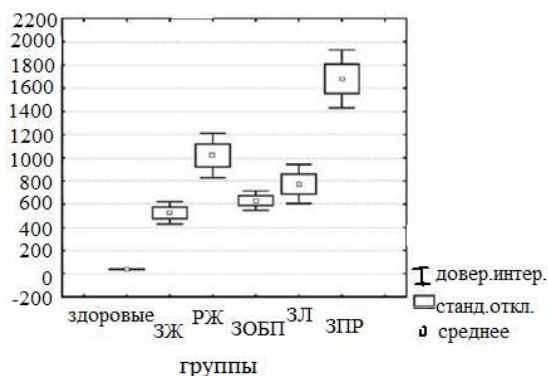


Рис. 4. Суммарный газовый состав выдыхаемого воздуха в рассматриваемых группах по математическому преобразователю — расстояние Махаланобиса (RM)

После математической обработки результатов нами получены статистически значимые различия между группами. При изучении соотношения содержания газовой смеси выдыхаемого воздуха отмечены разнонаправленные сдвиги по сенсорам (C_1 , C_2 , C_3) и RM (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, в группе здоровых пациентов показания трех сенсоров были ниже показаний этих же сенсоров в представленных группах с патологией: по первому сенсору — в 3–25 раз ($3,15 \pm 0,2$), по второму сенсору — в 2–5,2 раза ($37,3 \pm 0,8$), по третьему сенсору — в 5–10 раз ($0,25 \pm 0,04$), в зависимости от группы.

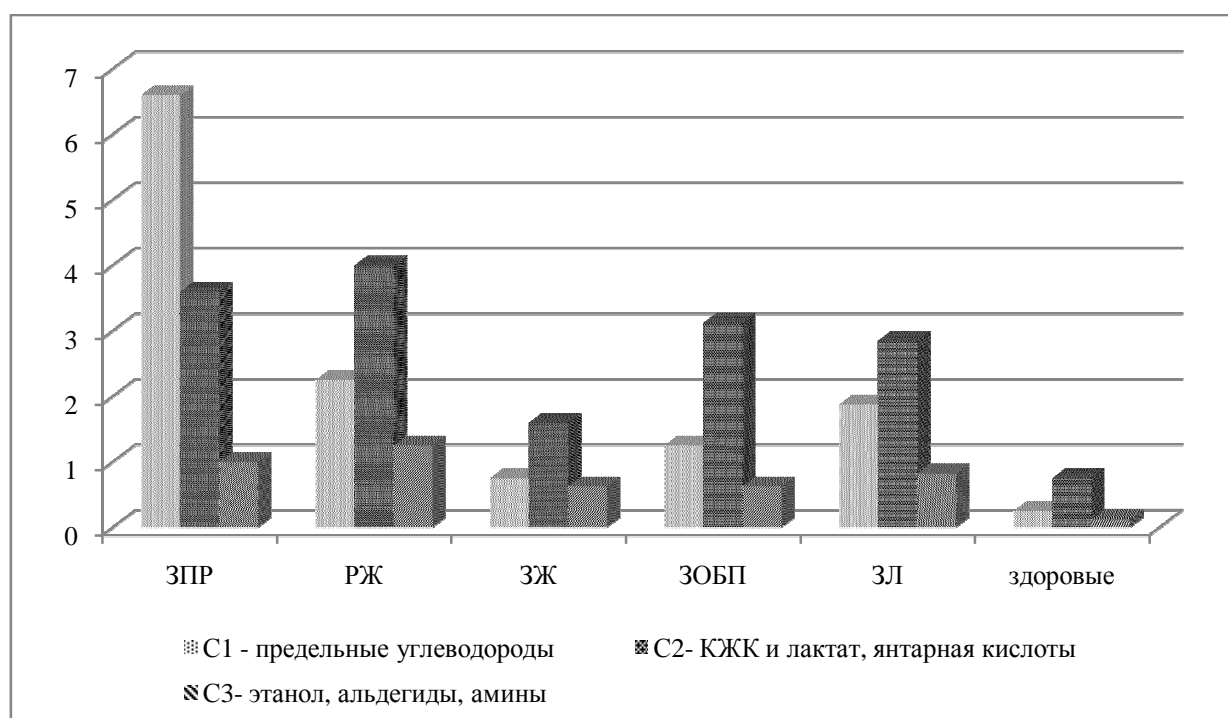
Таблица 3

Результаты исследования состава выдыхаемого воздуха в группах

Группа	Предельные углеводороды (C ₁), усл. ед.	Летучие жирные кислоты (C ₂), усл. ед.	Этанол, альдегиды амины (C ₃), усл. ед.
Рак желудка (РЖ)	407,5±45,52	962±90,6	209,5±19,9
Заболевания желудка (ЗЖ)	249,8±36,5	391±33,94	129±7,9
Заболевания органов брюшной полости (ЗОБП)	278,6±33,44	599±34,68	159±8,9
Заболевания легких (ЗЛ)	246,3±67,1	519±89,9	148±12,3
Заболевания полости рта (ЗПР)	1359±136,1	759±145,7	217±22,8
Здоровые	3,15±0,2	37,3±0,8	0,25±0,04

Примечание: M±m, где p<0,05 при сравнении между группами.

Для наглядности с помощью максимального коэффициента приведения (равного 200) мы получили соотношения сенсоров относительно друг друга. По оси абсцисс указаны группы обследуемых лиц с показаниями трех сенсоров, по оси ординат указаны значения сигналов сенсоров (после приведения к единому знаменателю 200) (рис. 5).



РЖ: 2,25 : 4,0 : 1,25;

ЗЖ: 0,725 : 1,6 : 0,625;

ЗОБП: 1,875 : 2,85 : 0,875

ЗЛ: 1,25 : 3,125 : 0,625

ЗПР: 6,6 : 3,6 : 1,0;

Здоровые: 0,02 : 0,18 : 0,01

Рис. 5. Показания сенсоров (C₁, C₂, C₃) с учетом приведения к единому знаменателю

Показания сенсора, чувствительного к предельным углеводородам (C_1), у здоровых пациентов были ниже на 93–99%, чем показания этого же сенсора в группах с патологией. Показания (C_1) в группе рак желудка (РЖ) были на 67,8% выше, чем в группе заболеваний желудка (ЗЖ); на 16,7% выше, чем в группе заболеваний органов брюшной полости (ЗОБП); на 43,4% выше, чем в группе заболеваний легких (ЗЛ) и на 66% ниже, чем при заболеваниях полости рта (ЗПР).

Показания сенсора, чувствительного к летучим жирным кислотам (C_2), у здоровых пациентов были ниже на 89–95,5%, чем показания этого же сенсора в группах с патологией. Показания (C_2) в группе рак желудка (РЖ) были на 60% выше, чем в группе (ЗЖ); на 29,75% выше, чем в группе (ЗОБП); на 21,85% выше, чем в группе (ЗЛ), и на 10% выше, чем в группе (ЗПР).

Показания сенсора, чувствительного к газам-примесям (этанол, альдегиды, амины) (C_3), у здоровых пациентов были ниже на 98,4–99%, чем показания этого же сенсора в группах с патологией. Показания (C_3) в группе рак желудка (РЖ) были на 50% выше, чем в группах (ЗЖ и ЗЛ); на 30% выше, чем в группе (ЗОБП), и примерно до 20% выше, чем при (ЗПР).

Таким образом, результаты первичных измерений в исследуемых группах больных имеют статистически значимые различия между группами здоровых испытуемых и пациентами, имеющими патологии: рак желудка, воспалительные и эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, заболевания органов брюшной полости, легких и полости рта по выдыхаемому воздуху по сенсорам C_1 (предельные углеводороды), C_2 (летучие жирные кислоты) и C_3 (этанол, альдегиды, амины).

В ы в о д ы

1. Газовый состав выдыхаемого воздуха имеет статистически значимые различия у здоровых и больных, обследуемых по концентрации предельных углеводородов (метан, этан, пропан), летучих жирных кислот (уксусная, пропионовая, масляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, молочная и янтарная кислоты) и газам-примесям (этанол, амины, альдегиды).

2. Методика измерения газового состава выдыхаемого воздуха и используемый для этого прибор «Мультисенс» принципиально могут быть применены для скрининговой диагностики заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Климанов И. А. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта // Пульмонология. 2009. № 2. С. 113–119.
2. Клименко В. А., Криворотько Д. Н. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме // Теоретична медицина. 2011. С. 138–143.
3. Цыпленкова С. Э. Оксид азота в выдыхаемом воздухе: клинико-функциональные параллели при бронхиальной астме у детей // Аллергология: Научно-практический журнал. 2006. № 2. С. 48–53.
4. Щербакова Н. В., Начаров П. В., Янов Ю. К. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха в диагностике заболеваний // Российская отоларингология. 2005. № 4(17). С. 126–132.
5. Franklin P. J., Turner S. W., Mutch R. C. Measuring exhaled NO in infants during tidal breathing; methodological issues // Pediat. Pulmol. 2004. № 37(1). P. 24–30.
6. Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for non-invasive evaluation of lung disease // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol. 110. P. 28–34.
7. Gill M., Graff G. R., Adler A. J., Dweik R. A. Validation study of fractional exhaled nitric oxide measurements using a handheld monitoring device // J. Asthma. 2006. № 43. P. 731–734.

-
8. Phillips M., Gleeson K., Hughes J. M., Greenberg J., Cataneo R. N., Baker L., Mc. Vay W. P. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study // *Lancet*. 1999. № 353. P. 1930–1933.
 9. Read A. Dweik, Anton Amann. Exhaled breath analysis: the new frontier in medical testing // *J. Breath Res.* 2008. № 2; doi: 10.1008/1752-7163/2/3/030301.
 10. Rosias P. P. et al. Breath condenser coatings affect measurement of biomarker in exhaled breath condensate // *Eur. Respir. J.* 2006. № 28. P. 1036–1041.
 11. Strunk R. S. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. № 112. P. 883–892.

REFERENCES

1. Klimanov I. A. Mehanizmy formirovaniya kondensata vydyhaemogo vozduha i markery oksidativno-go stressa pri patologijah respiratornogo trakta // *Pul'monologija*. 2009. № 2. S. 113–119.
2. Klimenko V. A., Krivorot'ko D. N. Analiz vydyhaemogo vozduha kak marker biohimicheskikh protsessov v organizme // *Teoritichna meditsina*. 2011. S. 138–143.
3. Cyplenkova S. Je. Oksid azota v vydyhaemom vozduhe: kliniko-funktsional'nye paralleli pri bronhi-al'noj astme u detej // *Allergologija: Nauchno-prakticheskij zhurnal*. 2006. № 2. S. 48–53.
4. Shcherbakova N. V., Nacharov P. V., Janov Ju. K. Analiz gazovogo sostava vydyhaemogo vozduha v diagnostike zabolevanij // *Rossijskaja otolaringologija*. 2005. № 4(17). S. 126–132.
5. Franklin P. J., Turner S. W., Mutch R. C. Measuring exhaled NO in infants during tidal breathing; methodological issues // *Pediat. Pulmol.* 2004. № 37(1). P. 24–30.
6. Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for non-invasive evaluation of lung disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 110. P. 28–34.
7. Gill M., Graff G. R., Adler A. J., Dweik R. A. Validation study of fractional exhaled nitric oxide measurements using a handheld monitoring device // *J. Asthma*. 2006. № 43. P. 731–734.
8. Phillips M., Gleeson K., Hughes J. M., Greenberg J., Cataneo R. N., Baker L., Mc. Vay W. P. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study // *Lancet*. 1999. № 353. P. 1930–1933.
9. Read A. Dweik, Anton Amann. Exhaled breath analysis: the new frontier in medical testing // *J. Breath Res.* 2008. № 2; doi: 10.1008/1752-7163/2/3/030301.
10. Rosias P. P. et al. Breath condenser coatings affect measurement of biomarker in exhaled breath condensate // *Eur. Respir. J.* 2006. № 28. P. 1036–1041.
11. Strunk R. S. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. № 112. P. 883–892.