

УДК 616.23/.24:612.22]-072.3

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГАЗОАНАЛИЗА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Букреева Е.Б.¹, Буланова А.А.^{1,2}, Кистенев Ю.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

За последние 10 лет значительно увеличилось количество людей во всем мире, страдающих бронхолегочными заболеваниями. В ближайшем будущем болезни органов дыхания займут одно из первых мест среди причин смертности наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и онкологическими заболеваниями. Большинство методов диагностики болезней легких требуют подготовки пациента и не могут быть применимы для скрининговых обследований населения. В связи с этим актуальна разработка неинвазивных методов диагностики бронхолегочных заболеваний. В рамках данной задачи перспективен анализ выдыхаемого человеком воздуха.

Для проведения исследования выдыхаемого воздуха используется либо непосредственно выдыхаемый воздух (НВВ), либо его конденсат (КВВ), который образуется путем охлаждения и последующей конденсации выдыхаемого воздуха. Для анализа НВВ и КВВ применимы различные физико-химические методы, выбор их зависит от задач, которые ставит перед собой исследователь.

Анализ выдыхаемого воздуха может применяться для решения задач диагностики, мониторинга и оценки эффективности лечения болезней легких, позволяет проводить дифференциальную диагностику среди симптомосходных заболеваний, требующих разных подходов к лечению, например, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма. С помощью анализа выдыхаемого воздуха можно выделять различные фенотипы ХОБЛ, что способствует более индивидуальному подбору базисной терапии. Данный метод исследования может быть использован для скрининговой диагностики таких тяжелых болезней легких, как туберкулез или рак.

Таким образом, высокочувствительный анализ выдыхаемого воздуха с помощью спектроскопических методов позволяет проводить диагностику и осуществлять долговременный мониторинг заболеваний легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхолегочные заболевания, выдыхаемый воздух, газоанализ, диагностика.

Введение

По данным многочисленных исследований, проведенных в различных странах мира, отмечен значительный рост заболеваний органов дыхания за последние 10 лет. По прогнозам ученых, XXI в. станет веком легочной патологии из-за резких изменений экологии и эта группа заболеваний займет одно из первых мест среди причин смертности наряду с болезнями сердечно-сосудистой системы и онкопатологией [1]. Наибо-

лее часто встречающимися и оказывающими влияние на жизнь человека заболеваниями бронхолегочной системы являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА), хотя нельзя оставлять без внимания и такие серьезные болезни легких, как пневмония, фиброзирующий альвеолит, рак легкого.

Для диагностики заболеваний легких применяются различные методы диагностики, например спирография с бронходилатационным тестом, рентгенография легких, но большинство методик не подходят для массового скрининга. Спирография требует определенной

✉ Буланова Анна Александровна, тел. 8-903-951-9412; e-mail: anjuta107@gmail.com

силы и скорости выдоха, которые пациенты с тяжелой и крайне тяжелой стадиями ХОБЛ не всегда могут обеспечить. Рентгенографию легких нельзя проводить беременным женщинам. По определенным показаниям проводится бронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа, которая является инвазивной и тяжело переносимой для пациентов процедурой [2]. Поэтому сегодня большое внимание уделяется разработке более простых и неинвазивных методик. Одной из таких является анализ выдыхаемого человеком воздуха.

Материал и методы

Определение микросостава выдыхаемого воздуха относится к числу наиболее сложных аналитических задач. В связи с этим лишь немногие физико-химические методы определения следовых количеств газообразных веществ нашли применение в этой области исследований. Среди них газовая хроматография, масс-спектрометрия, совмещенная с газохроматографическим разделением, электрохимические сенсоры, УФ-флуориметрия и ИК-спектроскопия. Последняя включает Фурье-спектроскопию, оптико-акустическую спектроскопию и лазерную спектроскопию [3, 4].

Для проведения исследования выдыхаемого человеком воздуха используется либо непосредственно выдыхаемый воздух (НВВ), либо его конденсат (КВВ), который образуется путем охлаждения и последующей конденсации выдыхаемого воздуха [5]. Для получения КВВ необходимо достаточно большое количество воздуха: 1–3 мл конденсата образуется через 10–15 мин спокойного дыхания, что не всегда возможно при обострении ХОБЛ или при тяжелом течении заболевания [3, 6]. Конденсация воздуха производится с помощью сухого или жидкого льда, реже – с помощью жидкого азота [3, 5]. С физической точки зрения КВВ – это аэрозоль, т.е. взвесь жидких частиц в газе [5]. При температурном воздействии происходит конденсация паров воды, в которых в последующем растворяются аэрозольные частицы. Растворение газов, содержащихся в выдыхаемом воздухе, происходит в полученной жидкости согласно коэффициентам растворения [5]. На растворимость летучих соединений в собранных образцах может влиять температура охлаждения, поэтому при получении конденсата важен выбор температуры охлаждения пробы воздуха. Например, известно, что концентрация аммиака снижается, если конденсат собирается как лед, а не как жидкость [6].

Помимо аэрозольной составляющей выдыхаемый воздух включает в себя более 600 газообразных со-

единений, которые образуются в организме человека в ходе метаболических процессов и могут служить маркерами различных патологических состояний. Так как концентрация этих соединений, как правило, мала, а концентрация веществ, мешающих анализу, велика, необходим точный и высокочувствительный метод анализа. Предпочтительны прямые методы без дополнительного концентрирования, конденсирования или обогащения выдыхаемого воздуха [7]. Таким методом является анализ НВВ.

Анализ НВВ не требует дополнительного оборудования и пробоподготовки, а объем необходимой для анализа пробы может составлять всего несколько миллилитров, что соответствует 2–3 с спокойного дыхания. При получении конденсата есть риск попадания в пробу выдыхаемого воздуха, что может негативно сказаться на результатах исследования. При сборе НВВ такой риск исключен [6].

Применение анализа выдыхаемого воздуха для диагностики болезней легких

Одним из заболеваний легких, при котором особенно важна ранняя и быстрая диагностика, является туберкулез. Б.Г. Агеевым и соавт. был проведен анализ выдыхаемого воздуха у больных туберкулезом легких. В исследовании приняли участие 28 больных туберкулезом легких (основная группа). В качестве группы сравнения были выбраны пациенты с различными нозологиями (БА, ХОБЛ, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемической болезнью сердца, внебольничной пневмонией), а также здоровые добровольцы. У каждого из участников исследования производился забор проб выдыхаемого воздуха и их анализ методом лазерной спектроскопии. Показано, что по результатам анализа спектров поглощения проб выдыхаемого воздуха среди указанных групп можно выявить больных туберкулезом легких [8]. В перспективе данный метод можно будет применять не только для экспресс-диагностики туберкулеза легких, но и для дифференциальной диагностики данной болезни с другими симптомосходными.

Муковисцидоз является тяжелым генетическим заболеванием с поражением в том числе легких. Большинство больных, страдающих муковисцидозом, заражены синегнойной палочкой. В настоящее время основной метод диагностики синегнойной палочки – это посев мокроты. Но в некоторых случаях сбор мокроты у больных затруднен из-за их возраста или тяжести состояния. S.T. Persijn и соавт. в серии онлайн-экспериментов измеряли цианистый водород, выделяемый синегнойной палочкой, методом CRDS (спектроскопия внутрирезонаторного затухания).

Полученные результаты дали возможность авторам исследования говорить о том, что разработанный ими спектрометр, вероятно, позволит определять цианистый водород в выдыхаемом воздухе пациентов, страдающих муковисцидозом, и, следовательно, быстрее диагностировать и осуществлять мониторинг данной инфекции у таких больных [9].

В выдыхаемом человеком воздухе содержится большое количество летучих органических соединений (ЛОС), определение которых может помочь в диагностике болезней. В работе, проведенной V. Vessa и соавт., использован метод спектрометрии ионной подвижности с целью определения летучих маркеров в выдыхаемом воздухе. В исследование было включено 13 человек с ХОБЛ и 33 здоровых добровольца. Показано, что выдыхаемый воздух больных ХОБЛ отличается от выдыхаемого воздуха здоровых людей по составу ЛОС [10].

Воспаление при ХОБЛ носит преимущественно нейтрофильный характер, но есть категория пациентов, у которых в мокроте встречается повышенное количество эозинофилов. В ряде исследований было показано, что лучший ответ на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) дают пациенты с ХОБЛ, у которых выявлен повышенный уровень эозинофилов в мокроте. Доказано, что под действием ИГКС у пациентов с ХОБЛ уменьшается эозинофилия мокроты. Такое фенотипирование пациентов, страдающих ХОБЛ, может способствовать более тщательному и индивидуальному подбору терапии и лучшему ответу на нее [11–13], но в то же время сама процедура получения индуцированной мокроты бывает затруднительна для пациента (например, при наличии сухого кашля, выраженного бронхообструктивного синдрома) и проведение такого анализа требует некоторого времени.

N. Fens и соавт. провели исследование индуцированной мокроты у пациентов с ХОБЛ I–II стадий (GOLD) и параллельно определяли ЛОС в выдыхаемом воздухе этих больных методами масс-спектропии, газовой хроматографии и технологии «электронный нос». В качестве маркеров активации эозинофилов и нейтрофилов были использованы уровни эозинофильного катионного протеина (ЭКБ) и миелопероксидазы соответственно. При анализе НВВ методом газовой хроматографии у пациентов с I стадией ХОБЛ (GOLD) 18 ЛОС коррелировали с ЭКБ и 4 ЛОС с миелопероксидазой, тогда как для ХОБЛ II стадии корреляция была выявлена между ЭКБ и 10 ЛОС и, соответственно, между миелопероксидазой и 3 ЛОС. Когда НВВ был проанализирован с применением технологии «электронный нос», то корреляции между ЭКБ, ми-

лопероксидазой в индуцированной мокроте и результатами анализа НВВ были получены только для ХОБЛ I стадии. Результаты исследования показали, что определенные ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с ХОБЛ в значительной степени связаны с наличием активированных эозинофилов или нейтрофилов в мокроте данных больных. Анализ выдыхаемого воздуха методом газовой хроматографии и масс-спектропии позволил идентифицировать тип воспаления при ХОБЛ (нейтрофильное или эозинофильное) как на I, так и на II стадиях, а технология «электронный нос» – оценить активность воспаления только при I стадии ХОБЛ [14].

В исследовании, проведенном J.J.V.N. Van Berkel и соавт., участвовали 50 больных ХОБЛ (получавших и не получавших ИГКС) и 29 здоровых респондентов. В НВВ больных ХОБЛ методами газовой хроматографии и масс-спектропии было обнаружено 1179 летучих маркеров. Авторы исследования выделили 6 ЛОС, на основе обнаружения которых в выдыхаемом человеком воздухе создали классификатор. Данный классификатор позволил в 92% случаев отличить больных ХОБЛ от здоровых. На его работу не оказывает влияние пол пациентов, их статус курения и использование ими ИГКС. Подобные методы открывают возможности для раннего выявления ХОБЛ в общей лечебной сети [15].

M. Basanta и соавт. с использованием хромато-масс-спектрометрии смогли дифференцировать больных ХОБЛ от курильщиков без симптомов ХОБЛ [16]. Позднее M. Basanta и соавт. провели сравнительный анализ НВВ у больных ХОБЛ, разделив их на группы в зависимости от частоты обострений, количества эозинофилов в мокроте, статуса курения и приема ИГКС. В выдыхаемом воздухе участников исследования методом хромато-масс-спектрометрии с применением термодесорбции определялись ЛОС. После проведения математического анализа полученных данных авторы построили статистическую модель, которая позволила разделить в 73% случаев бывших курильщиков, страдающих ХОБЛ, и здоровых некурящих, в 74% случаев больных ХОБЛ, принимающих и не принимающих ИГКС, выделить пациентов с повышенным количеством эозинофилов в мокроте (≥ 1 и $\geq 2\%$ эозинофилов в мокроте) среди всех больных ХОБЛ, определить группу пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями (более двух в год). В отличие от метода, который применили J.J.V.N. Van Berkel и соавт., предложенная методика не обеспечивает полное разделение больных ХОБЛ и здоровых, но позволяет выделить различные фенотипы ХОБЛ, что может способствовать разработке индивидуального подхода к лечению болезни [17].

Антиоксидантный дисбаланс играет важную роль в патогенезе ХОБЛ. Р. Paredi и соавт. провели исследование концентраций ряда маркеров окислительного стресса в выдыхаемом воздухе больных ХОБЛ, таких как этан, оксид углерода (СО), оксид азота (NO). Исследовались пробы пациентов, получающих и не получающих лечение гормональными препаратами (ингаляционные и пероральные кортикостероиды), и здоровых респондентов. У пациентов с ХОБЛ, не получавших лечение стероидами, отмечен повышенный уровень этана, СО и NO в выдыхаемом воздухе по сравнению с группой здоровых, уровень этана в выдыхаемом воздухе коррелировал с ОФВ1. В группе пациентов, страдающих ХОБЛ и получающих лечение гормональными препаратами, в выдыхаемом воздухе уровень этана был ниже, тогда как уровень СО и NO оказался одинаков в обеих группах. Измерение этана в выдыхаемом воздухе может стать дополнительным методом мониторинга окислительного стресса и оценки эффективности противовоспалительной терапии при ХОБЛ [18].

Ученые Института общей физики им. Прохорова выявили статистически значимое повышение NO в конечной фазе вдоха и снижение концентрации СО в выдыхаемом воздухе при ХОБЛ [19–21]. Подобные изменения концентраций СО и NO были выявлены и при БА.

Большой интерес представляет серия исследований, проведенных Л.А. Краснобаевой, П.А. Селивановой, Е.А. Старовойтовой и соавт., по долговременному анализу выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме с помощью лазерного оптико-акустического анализатора LGA-2 (производство ООО «Специальные технологии», г. Новосибирск). Было показано, что у пациентов, достигших контроля над БА за период наблюдения, произошло значительное изменение спектров поглощения выдыхаемого воздуха, в то время как у пациентов, не достигших контроля над заболеванием, спектры поглощения проб оставались практически неизменными. Таким образом, метод лазерной спектроскопии может быть использован для косвенной оценки активности воспаления в дыхательных путях и как дополнительный критерий эффективности базисной терапии у пациентов с бронхиальной астмой [22]. В рамках данной серии измерений у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (40 человек) также проводился анализ содержания NO, NO₂ и СО в выдыхаемом воздухе. Забор проб осуществлялся дважды: исходно и через 12 нед лечения. Изменений уровней NO и СО до и после 12 нед лечения обнаружено не было [23].

N. Fens и соавт. провели анализ выдыхаемого воздуха у 30 пациентов с ХОБЛ и 20 с БА. В качестве

контрольной группы были выбраны 40 здоровых респондентов (из них 20 курящих). Анализ выдыхаемого воздуха проводился с помощью технологии «электронный нос». Было выявлено, что «молекулярные отпечатки выдыхаемого воздуха» (breathprints) пациентов с бронхиальной астмой в 96% случаев отличаются от breathprints при ХОБЛ, breathprints здоровых людей, как курящих, так и некурящих (точность 92,5 и 95% соответственно). Профили выдыхаемого воздуха больных ХОБЛ частично (66% случаев) перекрываются профилями выдыхаемого воздуха курильщиков, не имеющих симптомов ХОБЛ. Данное исследование показало, что с помощью анализа выдыхаемого воздуха, проводимого посредством технологии «электронный нос», можно осуществлять дифференциальную диагностику между бронхиальной астмой и ХОБЛ, а также выявлять потенциальных больных ХОБЛ среди бессимптомных курильщиков [24–26].

S. Dragonieri и соавт. с помощью технологии «электронный нос» провели дифференциальную диагностику между ХОБЛ и немелкоклеточным раком легкого на основе анализа выдыхаемого воздуха. В исследовании участвовали 10 пациентов с ХОБЛ и 10 пациентов с немелкоклеточным раком легкого. В данном исследовании технология «электронный нос» позволила в 85% случаев отличить больных раком легкого от больных ХОБЛ, а также больных раком легкого от здоровых людей [26, 27].

R.J. Mazzone и соавт. для анализа выдыхаемого воздуха у пациентов с раком легких использовали набор из 36 колориметрических датчиков, меняющих цвет при контакте с определенными химическими веществами. В исследование были включены пациенты с немелкоклеточным раком легкого, ХОБЛ, саркоидозом и группа здоровых добровольцев. Предложенная учеными методика распознавала больных немелкоклеточным раком легкого с чувствительностью 73,3%, специфичностью 72,4%, независимо от пола, возраста, статуса курения, стадии онкопроцесса или гистологической картины опухоли. После проведения дополнительных исследований данная методика может быть использована как недорогой и неинвазивный метод скрининга рака легкого [28].

Д.А. Кузьмин и соавт. провели сравнительный анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха больных раком легкого и больных ХОБЛ при помощи оптико-акустического газоанализатора. Показано пространственное разделение больных раком легкого от больных ХОБЛ и здоровых добровольцев в пространстве признаков, в качестве которых использовались коэффициенты поглощения выдыхаемого воздуха на определенных длинах волн [2].

Анализ выдыхаемого воздуха используется не только для диагностики хронических заболеваний легких, таких как ХОБЛ и БА, но и при острых состояниях. В.Д. Алякринская, С.И. Комар провели анализ продуктов перекисного окисления липидов и каталазы в КВВ у больных внебольничной пневмонией. В острую фазу внебольничной пневмонии было выявлено увеличение полиненасыщенных жирных кислот, первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в КВВ. Результаты исследования могут служить методом диагностики острой фазы воспаления легких у тех больных, которым противопоказано или невозможно проведение традиционного рентгенологического исследования [29].

М.Ю. Хасина, В.И. Киселев провели оценку состояния минерального обмена в легких при пневмонии, определяя уровень 12 элементов (Al, B, Ba, Ca, Cr, Cu, Mg, Mn, Fe, Na, Sr, Zn) в КВВ. При остром воспалении уровень всех элементов значительно уменьшается, особенно хрома, меди и стронция. В период выздоровления происходит частичное восстановление уровня определяемых элементов. Была отмечена зависимость различной степени интенсивности между активностью системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и биоэлементами. Наиболее интенсивна данная зависимость между содержанием продуктов перекисидации липидов и комплексом элементов с антиоксидантными функциями – медью, марганцем и цинком, а также кальцием [30].

Заключение

Высококчувствительный анализ выдыхаемого воздуха с помощью спектроскопических методов может быть положен в основу разработки новых методов дифференциальной диагностики внутри группы симптомосходных заболеваний, требующих разных подходов к лечению, например ХОБЛ и бронхиальной астмы. Подобные методы диагностики применимы для массовых скрининговых обследований населения и осуществления долговременного непрерывного мониторинга пациентов.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке ФЦП ИР.

Литература

1. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М., 2003. 67 с.
2. Бунреева Е.Б., Буланова А.А., Кистенев Ю.В., Кузмин Д.А., Тузиков С.А., Юмнов Е.Л. Analysis of the absorption spectra of gas emission of patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease by laser optoacoustic spectroscopy // Proc. SPIE 8699, Saratov Fall Meeting 2012: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XIV; and Laser Physics and Photonics XIV, 86990K (26 February 2013).
3. Клименко В.А., Криворотько Д.Н. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме // Здоровье ребенка. 2011. Т. 28, № 1. С. 138–143.
4. Степанов Е.В. Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха // Труды Института общей физики им. А.М. Прохорова. 2005. Т. 61. С. 5–47.
5. Соодаева С.К., Климанов И.А. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта // Пульмонология. 2009. № 2. С. 113–119.
6. Horváth I., Hunt J., Barnes P.J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions // Eur. Respir. J. 2005. V. 26, № 3. P. 523–548.
7. Степанов Е.В. Лазерная спектроскопия и анализ микрокомпонентов выдыхаемого воздуха: дис. ... д-ра физ.-мат. наук. М., 2003. 293 с.
8. Агеев Б.Г., Кистенёв Ю.В., Некрасов Е.В., Никифорова О.Ю., Никотин Е.С., Никотина Г.С., Пономарёв Ю.Н., Уразова О.И., Филинук О.В., Фокин В.А., Янова Г.В. Оценка проб выдыхаемого воздуха методом лазерной оптико-акустической спектроскопии у больных туберкулезом легких // Бюл. сиб. медицины. 2012. Т. 11, № 4. С. 116–120.
9. Persijn S.T., Van der Veen A.M.H. SPECTROSCOPY/NO-NINVASIVE DIAGNOSIS/BREATH ANALYSIS: Noninvasive medical breath analysis with sensitive IR spectroscopy // BioOptics world. 2013. V. 6, iss. 2.
10. Bessa V., Darwiche K., Teschler H., Sommerwerck U., Rabis T., Baumbach J.I., Freitag L. Detection of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by ion mobility spectrometry // International Journal for Ion Mobility Spectrometry. 2011. V. 14, № 1. P. 7–13.
11. Brightling C.E., Monteiro W., Ward R., Parker D., Morgan M.D., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // Lancet. 2000. V. 356 (9240). P. 1480–1485.
12. Brightling C.E., Pizzichini M.M.M., Morris M.M., Maltais F., Hargreave F.E., Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment // European Respiratory Journal. 2006. V. 27, № 5. P. 964–971.
13. Siva R., Green R.H., Brightling C.E., Shellely M., Hargadon B., Kenna S.Mc., Monteiro W., Berry M., Parker D., Wardlaw A. J., Pavord I. D. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial // European Respiratory Journal. 2007. V. 29, № 5. P. 906–913.
14. Fens N., De Nijs S.B., Peters S., Dekker T., Knobel H.H., Vink T.J., Willard N.P., Zwinderman A.H., Krouwels F.H., Janssen H-G., Lutter R., Sterk P.J. Exhaled air molecular profiling in relation to inflammatory subtype and activity in COPD // European Respiratory Journal. 2011. V. 38, № 6. P. 1301–1309.
15. Van Berkel J.J.B.N., Dallinga J.W., Möller G.M., Godschalk R.W.L., Moonen E.J., Wouters E.F.M., Van Schooten F.J. A profile of volatile organic compounds in breath discriminates COPD patients from controls // Respiratory Medicine. 2010. V. 104, № 4. P. 557–563.
16. Basanta M., Jarvis R.M., Xu Y., Blackburn G., Tal-Singer R., Woodcock A., Singh D., Goodacre R., Thomas C.L., Fowler S.J. Non-invasive metabolomic analysis of breath using differential mobility spectrometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy smokers // Analyst. 2010. V. 135 (2). P. 315–320.

17. *Basanta M., Ibrahim B., Dockry R., Douce D., Morris M., Singh D., Woodcock A., Fowler S.J.* Exhaled volatile organic compounds for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study // *Respiratory Research*. 2012. V. 13.
18. *Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D., Ward S., Cramer D., Barnes P.J.* Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000. V. 162 (2 Pt 1). P. 369–373.
19. Шулагин Ю.А., Степанов Е.В., Чучалин А.Г., Бабарсков Е.В., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н. Лазерный анализ эндогенного СО в выдыхаемом воздухе // Труды Института общей физики им. А.М. Прохорова. 2005. Т. 61. С. 135–189.
20. Бинги В.Н., Степанов Е.В., Чучалин А.Г., Милев В.А., Москаленко К.А., Шулагин Ю.А., Янгуразова Л.Р. Высококочувствительный анализ NO, NH₃, CH₄ в выдыхаемом воздухе с помощью перестраиваемых диодных лазеров // Труды Института общей физики им. А.М. Прохорова. 2005. Т. 61. С. 189–210.
21. Шулагин Ю.А. Мониторинг эндогенной монооксида углерода в выдыхаемом воздухе человека и животных методами лазерного спектрального анализа: дис. ... канд. биол. наук. М., 2005. 194 с.
22. Краснобаева Л.А., Селиванова П.А., Старовойтова Е.А., Куликов Е.С., Кириллова Н.А., Кистенев Ю.В., Огородова Л.М., Никифорова О.Ю., Фокин В.А., Мочула А.В., Мочула О.В. Использование метода лазерной спектроскопии в оценке эффективности терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой // Бюл. сиб. медицины. 2011. Т. 10, № 4. С. 15–21.
23. Краснобаева Л.А., Селиванова П.А., Старовойтова Е.А., Куликов Е.С., Кириллова Н.А., Кистенев Ю.В., Мочула А.В., Мочула О.В., Огородова Л.М., Фокин В.А., Ба-
жин С.И., Эйдензон Д.В. Динамика газовыделений больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне базисной противовоспалительной терапии // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 6. С. 55–61.
24. *Fens N., Van der Schee M.P., Brinkman P., Sterk P.J.* Exhaled breath analysis by electronic nose in airways disease. Established issues and key questions // *Clin. Exp. Allergy*. 2013. V. 43, № 7. P. 705–715.
25. *Fens N., Zwinderman A.H., Van der Schee M.P., De Nijs S.B., Dijkers E., Roldaan A.C., Cbeung D., Bel E.H., Sterk P.J.* Exhaled Breath Profiling Enables Discrimination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009. V. 180, № 11. P. 1076–1082.
26. *Popov T.A.* Human exhaled breath analysis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. V. 106. P. 451–456.
27. *Dragonieri S., Annema J.T., Schot R., Van der Schee M.P., Spanevello A., Carratù P., Resta O., Rabe K.F., Sterk P.J.* An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD // *Lung Cancer*. 2009. V. 64, № 2. P. 166–170.
28. *Mazzone P.J., Hammel J., Dweik R., Na J., Czich C., Laskowski D., Mekhail T.* Diagnosis of lung cancer by the analysis of exhaled breath with a colorimetric sensor array // *Thorax*. 2007. V. 62, № 7. P. 565–568.
29. Алякринская М.Д., Комар С.И. Клиническое значение определения продуктов свободнорадикального окисления в конденсате выдыхаемого воздуха у больных внегоспитальной пневмонией // Известия Челябинского науч. центра. 2007. Т. 35, № 1. С. 179–182.
30. Киселев В.И., Хасина М.Ю. Состояние минерального обмена в легких при пневмонии по данным исследования конденсата выдыхаемого воздуха // Тихоокеанский мед. журн. 2006. № 2. С. 19–21.

Поступила в редакцию 03.09.2014 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

Букреева Екатерина Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

Буланова Анна Александровна (✉) – аспирантка кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

Кистенев Юрий Владимирович – д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой физики СибГМУ, профессор НИ ТГУ (г. Томск).

✉ Буланова Анна Александровна, тел. 8-903-951-9412; e-mail: anjuta107@gmail.com

APPLYING OF GAS ANALYSIS IN DIAGNOSIS OF BRONCHOPULMONARY DISEASES

Bukreyeva Ye.B.¹, Bulanova A.A.^{1,2}, Kistenev Yu.V.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Bronchopulmonary system diseases are on the first place among the causes of people's death. Most of methods for lung diseases diagnosis are invasive or not suitable for children and patients with severe disease. One of the promising methods of clinical diagnosis and disease activity monitoring of bronchopulmonary system is analyzing of human breath. Directly exhaled breath or exhaled breath condensate are using for human breaths analyzing. Analysis of human breath can apply for diagnostic, long monitoring and evaluation of efficacy of the treatment bronchopulmonary diseases. Differential diagnostic between chronic obstructive lung disease (COPD) and bronchial asthma is complicated because they have differences in pathogenesis. Analysis of human breath allows to explore features of COPD and bronchial asthma and to improve differential diagnostic of these diseases. Human breaths analyzing can apply for diagnostic dangerous diseases, such as tuberculosis, lung cancer. The analysis of breath air by spectroscopy methods is new noninvasive way for diagnosis of bronchopulmonary diseases.

KEY WORDS: bronchopulmonary diseases, exhaled breath, gas analysis, diagnosis.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 122–129

References

1. Chuchalin A.G. *Belaya kniga. Pulmonologiya* [White book. Pulmonology]. Moscow, 2003. 67 p.
2. Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Kistenev Y.V., Kuzmin D.A., Tuzikov S.A., Yumov E.L. Analysis of the absorption spectra of gas emission of patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease by laser optoacoustic spectroscopy. *Proc. SPIE 8699, Saratov Fall Meeting 2012: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XIV; and Laser Physics and Photonics XIV, 86990K* (26 February 2013).
3. Klimenko V.A., Krivorot'ko D.N. Analiz vydyhaemogo vozduha kak marker biokhimicheskikh processov v organizme [Analysis of exhaled breath as a marker of biochemical processes in the body]. *Zdorov'e rebenka – Child Health*, 2011, vol. 28, no. 1, pp. 138–143 (in Russian).
4. Stepanov E.V. Highly sensitive methods of gas analysis of biomarker molecules in exhaled air studies. *Proceedings of the Institute of General Physics A.M. Prokhorov*, 2005, no. 61, pp. 5–47 (in Russian).
5. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Mehanizmy formirovaniya kondensata vydyhaemogo vozduha i markery oksidativnogo stressa pri patologijah respiratornogo trakta [The mechanisms of exhaled air condensate of formation and a markers of oxidative stress in pathological conditions of the respiratory tract]. *Pul'monologiya – Pulmonology*, 2009, no. 2, pp. 113–119 (in Russian).
6. Horváth I., Hunt J., Barnes P.J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 3, pp. 523–548. doi: 10.1183/09031936.05.00029705.
7. Stepanov E.V. Laser spectroscopy and micro analysis of exhaled air. Dis. Dr. Phys.-math.sci. Moscow, 2003, 293 p. (in Russian).
8. Ageyev B.G., Kistenyov Yu.V., Nekrasov Ye.V., Nikiforova O.Yu., Nikotin Ye.S., Nikotina G.S., Ponomaryov Yu.N., Urazova O.I., Filinyuk O.V., Fokin V.A., Yanova G.V. Estimate of expired air samples of patients with the pulmonary tuberculosis using laser photoacoustic spectroscopy technique. *Byulleten sibirskoi meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, vol. 11, no. 4, pp. 116–120.
9. Persijn S.T., Van der Veen A.M.H. SPECTROSCOPY/NON-INVASIVE DIAGNOSIS/BREATH ANALYSIS: Noninvasive medical breath analysis with sensitive IR spectroscopy. *BioOptics world*, 2013, vol. 6, iss. 2.
10. Bessa V., Darwiche K., Teschler H., Sommerwerck U., Rabis T., Baumbach J.I., Freitag L. Detection of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by ion mobility spectrometry. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry*, 2011, vol. 14, no. 1, pp. 7–13.
11. Brightling C.E., Monteiro W., Ward R., Parker D., Morgan M.D., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000, vol. 356 (9240), pp. 1480–1485. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02872-5.
12. Leigh R., Pizzichini M.M.M., Morris M.M., Maltais F., Hargreave F.E., Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *European Respiratory Journal*, 2006, vol. 27, no. 5, pp. 964–971. doi:10.1183/09031936.06.00072105.
13. Siva R., Green R.H., Brightling C.E., Shelley M., Hargadon B., Kenna S.Mc., Monteiro W., Berry M., Parker D., Wardlaw A.J., Pavord I. D. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*, 2007, vol. 29, no. 5, pp. 906–913. doi: 10.1183/09031936.00146306.
14. Fens N., De Nijs S.B., Peters S., Dekker T., Knobel H.H., Vink T.J., Willard N.P., Zwiderman A.H., Krouwels F.H., Janssen H-G., Lutter R., Sterk P.J. Exhaled air molecular profiling in relation to inflammatory subtype and activity in

- COPD. *European Respiratory Journal*, 2011, vol. 38, no. 6, pp. 1301–1309. doi: 10.1183/09031936.00032911.
15. Van Berkel J.J.B.N., Dallinga J.W., Möller G.M., Godschalk R.W.L., Moonen E.J., Wouters E.F.M., Van Schooten F.J. A profile of volatile organic compounds in breath discriminates COPD patients from controls. *Respiratory Medicine*, 2010, vol. 104, no. 4, pp. 557–563. doi: 10.1016/j.rmed.2009.10.018.
 16. Basanta M., Jarvis R.M., Xu Y., Blackburn G., Tal-Singer R., Woodcock A., Singh D., Goodacre R., Thomas C.L., Fowler S.J. Non-invasive metabolomic analysis of breath using differential mobility spectrometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy smokers. *Analyst*, 2010, vol. 135 (2), pp. 315–320. doi: 10.1039/b916374c.
 17. Basanta M., Ibrahim B., Dockry R., Douce D., Morris M., Singh D., Woodcock A., Fowler S.J. Exhaled volatile organic compounds for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Respiratory Research*, 2012, no. 13. doi: 10.1186/1465-9921-13-72.
 18. Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D., Ward S., Cramer D., Barnes P.J. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, vol. 162 (2 Pt 1), pp. 369–373.
 19. Shulagin Yu.A., Stepanov Ye.V., Chuchalin A.G., Babarskov Ye.V., D'yachenko A.I., Pavlov B.N. Laser analysis of endogenous CO in the exhaled air. *Proceedings of the Institute of General Physics A.M. Prokhorov*, 2005, vol. 61, pp. 135–189 (in Russian).
 20. Bingi V.N., Stepanov Ye.V., Chuchalin A.G., Milyaev V.A., Moskalenko K.L., Shulagin Yu.A., Yangurazova L.R. High-sensitivity analysis of NO, NH₃, CH₄ in exhaled air with tunable diode lasers. *Proceedings of the Institute of General Physics. A.M. Prokhorov*, 2005, vol. 61, pp. 189–210 (in Russian).
 21. Shulagin Ju.A. Monitoring of endogenous carbon monoxide in the exhaled air of humans and animals by the laser spectral analysis. Dis. cand. biol. sci. Moscow, 2005. 194 p. (in Russian).
 22. Krasnobayeva L.A., Selivanova P.A., Starovoitova Ye.A., Kulikov Ye.S., Kirillova N.A., Kistenov Yu.V., Ogorodova L.M., Nikiforova O.Yu., Fokin V.A., Mochula A.V., Mochula O.V. Using the method of laser spectroscopy in the evaluation of the therapy effectiveness in patients with severe bronchial asthma. *Byulleten sibirskoi meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2011, vol. 10, no. 4, pp. 15–21.
 23. Krasnobayeva L.A., Selivanova P.A., Starovoitova Ye.A., Kulikov Ye.S., Kirillova N.A., Kistenov Yu.V., Mochula A.V., Mochula O.V., Ogorodova L.M., Fokin V.A., Bazhin S.I., Eidenzon D.V. Dynamics of gas evolutions in patients with a heavy bronchial asthma on a background of basic anti-inflammatory therapy. *Byulleten sibirskoi meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2010, vol. 9, no. 6, pp. 55–61.
 24. Fens N., Van der Schee M.P., Brinkman P., Sterk P.J. Exhaled breath analysis by electronic nose in airways disease. Established issues and key questions. *Clin. Exp. Allergy*, 2013, vol. 43, no. 7, pp. 705–715. doi: 10.1111/cea.12052.
 25. Fens N., Zwinderman A.H., Van der Schee M.P., De Nijs S.B., Dijkers E., Roldaan A.C., Cheung D., Bel E.H., Sterk P.J. Exhaled Breath Profiling Enables Discrimination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 180, no. 11, pp. 1076–1082. doi: 10.1164/rccm.200906-0939OC.
 26. Popov T.A. Human exhaled breath analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2011, no. 106, pp. 451–456. doi: 10.1016/j.anai.2011.02.016.
 27. Dragonieri S., Annema J.T., Schot R., Van der Schee M.P., Spanevello A., Carratù P., Resta O., Rabe K.F., Sterk P.J. An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer*, 2009, vol. 64, no. 2, pp. 166–170. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.08.008.
 28. Mazzone P.J., Hammel J., Dweik R., Na J., Czich C., Laszkowski D., Mekhail T. Diagnosis of lung cancer by the analysis of exhaled breath with a colorimetric sensor array. *Thorax*, 2007, vol. 62, no. 7, pp. 565–568. doi: 10.1136/thx.2006.072892.
 29. Alyakrinskaya M.D., Komar S.I. Clinical significance of determination of free radical oxidation products in exhaled breath condensate in patients with community-acquired pneumonia. *Proc. of the Chelyabinsk Scientific Center*, 2007, vol. 35, no. 1, pp. 179–182.
 30. Kiselev V.I., Hasina M.Ju. State of mineral exchange in the lungs at the pneumonia according to the analysis of the condensate of exhaled air. *Tikbookeanskiy meditsinskiy zbornal – Pacific Medical Journal*, 2006, vol. 2, pp. 19–21.

Bukreyeva Yekaterina B., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Bulanova Anna A. (✉), Siberian State Medical University, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.

Kistenov Yury V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Bulanova Anna A., Ph. +7-903-951-9412; e-mail: anjuta107@gmail.com