

УДК 612.2-07

М.А. ДМИТРИЕНКО

ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики», 199034, г. Санкт-Петербург, 18-я линия В.О., д. 3

Диагностические дыхательные тесты в медицине

Дмитриенко Марина Александровна — кандидат технических наук, генеральный директор ООО «АМА», тел.: (812) 321-75-01, +7-921-955-70-39, e-mail: m_dmitrienko@amamed.ru, mari_alex@mail.ru

Обзор и анализ литературы по медицинской газовой, в том числе дыхательной, диагностике; на основании 78 источников рассмотрены история и современное состояние дыхательного анализа как научного направления; представлена информация по заболеваниям человека и детектируемым при этом газообразным метаболитам-биомаркерам.

Ключевые слова: обзор, дыхательный тест, дыхательный анализ, ЛОС — летучие органические соединения, газообразные метаболиты, биомаркеры.

M.A. DMITRIENKO

Association of Medicine and Analytics, Co Ltd, 3, 18-ya liniya V.O. St., St. Petersburg, Russian Federation, 199034

Diagnostic breath tests in medicine

Dmitrienko M.A. — PhD, General Director of «АМА» Co Ltd, tel.: (812) 321-75-01, +7-921-955-70-39, e-mail: m_dmitrienko@amamed.ru, mari_alex@mail.ru

Review of 78 recent books and articles about medical gaseous diagnostics was carried out, including breath tests; history and the current state of breath analysis as a scientific branch was reviewed; information concerning human diseases and detected gaseous metabolites-biomarkers is presented.

Key words: review, breath test, breath analysis, VOC — volatile organic compounds, gaseous metabolites, biomarkers.

Введение

Главной целью медицины является лечение людей, по возможности своевременное и адекватное. Этому способствует правильная диагностика состояния человека. Так возникают требования к методам диагностики: они должны обеспечивать быстрое получение объективной информации о текущем состоянии человека и глубине произошедших в организме патологических изменений.

Сегодня диагностировать состояние организма человека можно множеством различных методов, химических, физических и даже метафизических. Анализ жидких и твердых веществ давно вошел в рутинную практику клинической диагностики, а вот анализ газов до сих пор остается экзотикой и мало распространен. Данный обзор рассматривает методы, основанные на анализе газообразных веществ, выделяемых организмом человека при заболеваниях или, шире, в патологических состояниях.

Обычно «медицинскими газами», требующими анализа, называют:

- выделяемые организмом вещества, которые могут быть детектированы и оценены как потенциальные биомаркеры воспаления или заболевания;

- эндогенно продуцируемые биологические медиаторы, которые могут иметь физиологическое значение в регуляции клеточного или тканевого гомеостаза;

- возможные вдыхаемые газообразные терапевтические средства для лечения заболеваний легких или других болезней [1].

В этой работе мы не будем рассматривать все «медицинские газы», остановимся в основном на веществах первой и некоторых газах-медиаторах второй группы.

Как пишет D. Smith: «Летучие продукты метаболизма, так же как и все остальные (т.е. жидкие и твердые), свидетельствуют о приведших к их появлению реакциях, и могут поэтому быть маркерами проходящих в организме реакций. Иными словами, выделяемые макроорганизмом газообразные соединения являются средством диагностики состояния организма, обнаружения патологических состояний или заболеваний» [2].

С ним согласен и Е.В. Степанов: «Данные о выделении таких веществ могли бы быть ценными для изучения и диагностики физиологических процессов, происходящих в организме как в норме, так и при патологиях, т.е. при заболеваниях. Некоторые



из молекул, обладающие наибольшей специфичностью образования в организме, можно использовать в качестве естественных газообразных биомаркеров» [3].

Количество газообразных веществ в составе газовых сред человека очень велико, до нескольких тысяч летучих органических и неорганических соединений [4]. Большая часть этих веществ имеет экзогенное происхождение, и только некоторые, как было показано, продуцируются внутри организма путем физиологических биохимических процессов [5, 6]. Содержание эндогенных метаболитов в выдыхаемом воздухе может быть на следовом уровне и измеряться в ppm, ppb и даже ppt [2].

Как пишет А. Mashir: «Сходно с отпечатками пальцев, каждый человек имеет «отпечаток дыхания», который может сообщать полезную информацию о состоянии его/ее здоровья. Этот отпечаток состоит из тысяч молекул, которые выделяются с каждым нашим выдохом» [7].

Идея привлечения газового анализа к диагностике заболеваний все шире проникает в медицинское сообщество благодаря очевидным преимуществам: неинвазивности, безопасности, простоте отбора проб и возможности наблюдения за множеством биохимических процессов, имеющих место в человеческом организме. В связи с тем, что большая часть газообмена организма происходит в легких, чаще всего это направление медицинской диагностики называют *дыхательным анализом*, хотя на самом деле такое название слишком узко и не охватывает всей широты медицинского диагностического газового анализа.

Определение дыхательных тестов

Мы рассматриваем дыхательные тесты. Что это такое?

Согласно Википедии, «дыхательными тестами считаются все исследования воздуха, генерируемого при выдохе» [8], в обыденном понимании дыхательный тест воспринимается как «химический тест дыхания водителя для определения количества потребленного им алкоголя» [9].

Медицинские энциклопедии и справочники дают различные определения дыхательных тестов:

— Медицинский словарь Mosby под дыхательным тестом понимает «любой из тестов, в которых дыхание человека анализируется на присутствие чего-либо, выходящего за пределы нормы» [10]. Здесь же приводится определение дыхательных тестов как «диагностических тестов кишечных расстройств, таких как избыточного бактериального роста, заболеваний подвздошной кишки, лактазной недостаточности, стеатореи, а также ... присутствия *Helicobacter pylori*».

— Краткий словарь современной медицины McGraw-Hill определяет дыхательные тесты как «любые из числа клинических тестов, используемых для оценки мальабсорбции, в которых потребляется пища с содержанием веществ, испускающих низкие уровни радиоактивности. При нарушении всасывания [меченые вещества] выдыхаются через легкие». Это определение приводится в разделе «Медицина грудной клетки». Определение дыхательного теста как «тестирования газов, выдыхаемых пациентом, на присутствие летучих органических соединений — ЛОС» приведено в разделе «Клиническая медицина» [11].

— Медицинский словарь Farlex Partner называет дыхательными «любые диагностические тесты, в которых эндогенные или экзогенные вещества из-

меряются в пробах выдыхаемого воздуха как средства идентификации патологических процессов» [12].

Кроме того, иногда дыхательными тестами ошибочно называют исследования функций легких, широко применяемые в пульмонологии.

История дыхательного анализа. Персоналии

Во все времена к решению задач дыхательного анализа привлекались самые последние достижения науки и техники. Специалистам, занимающимся этим направлением, необходимо было обращаться к самым разным областям науки и техники: к медицине, химии, биохимии, математике, часто — сенсорике и/или приборостроению, и иметь поэтому весьма широкий кругозор.

А начиналось все в древние века. Как в сказке: «Давным-давно...». Целители по запаху, исходящему от больных, судили об их состоянии и возможных болезнях. Поэтому обычно все статьи по дыхательным тестам начинаются со ссылки на Гиппократ и его «Трактат о здоровье», где писалось о специфических запахах, сопровождающих те или иные заболевания: «fedor oris» — запах изо рта, «fedor hepaticus» — печеночный запах, сладкий фруктовый запах ацетона — неконтролируемый диабет, запах мочи — почечная недостаточность, а гнилостное зловоние — абсцесс легких» [13].

Мне кажется, что такие ссылки имеют, скорее, все же отношение к «искусству» врачевания, а не к «науке» диагностики. Как научное направление дыхательный анализ стал формироваться гораздо позже, с XVIII века.

Вот что пишут по этому поводу А. Boots и др. [14]: «Если вас попросят понюхать подмышку у незнакомого человека, вы, скорее всего, не захотите делать это, в то время как согласитесь ощутить запах младенца. Другими словами, мы способны чувствовать различные химические вещества, выделяемые подмышками или младенцем, и можем обозначать их как приятные и неприятные. Способность людей различать эти запахи существует благодаря распознаванию комбинации специфических летучих соединений. Это распознавание делается эмпирически, по описанию, аналогии или предшествующему опыту. Раньше возможности оценить, какими соединениями обусловлен тот или иной запах, а тем более измерить величину содержания этих соединений, не было. Так появилась потребность в объективном химическом анализе».

Потребность стала реализовываться по мере развития естественных наук, в том числе химии. «В 1784 году отец современной химии Антуан Лавуазье вместе с Пьером Симоном Лапласом, французским математиком-физиком, анализировали воздух, выдыхаемый гвинейской свиньей. Они обнаружили, что животное потребляет кислород и выделяет диоксид углерода. Этот эксперимент был первым прямым доказательством того, что пища подвергается сгоранию (окислению) в организме — открытие, которое легло в основу современной биохимии» [15]. Дальнейшее бурное развитие химических методов анализа расширяло возможности дыхательных тестов.

Колориметрический анализ, получивший развитие в течение XIX века, сделал возможным определение летучих органических соединений (ЛОС), присутствовавших в выдыхаемом воздухе на уровне миллимолярных (10^{-3} М) концентраций. Первый дыхательный тест на этанол был разработан британским врачом Франсисом Анстеем в 1874 году.

Он обнаружил, что выдыхаемый воздух, барботированный через хромовую кислоту, изменяет цвет раствора от красно-коричневого до зеленого в присутствии этанола. Врач Марбургской клиники в Германии А. Небельтау показал, что у пациентов с сахарным диабетом через легкие выделялось необычно большое количество ацетона. Он пропускал выдыхаемый воздух через щелочной раствор йода и наблюдал быстрое изменение цвета [13].

Во время «ренессанса аналитической химии» [16] во второй половине XX века развитие методов анализа позволило показать наличие меркаптанов в выдыхаемом воздухе у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени [17] и постулировать, что эти молекулы и были источником того самого «fetor hepaticus», описанного еще Гиппократом. S. Chen и др. [18] продолжили эту работу и подтвердили присутствие летучих жирных кислот в дыхании больных циррозом печени.

Затем наступил поистине расцвет газовой хроматографии (ГХ) [19], а позже — газовой хроматографии в соединении с масс-спектрометрией (ГХ-МС) [20]. Развитие аналитического оборудования (появление комплексов ВП-МС) позволило открыть новые горизонты в поиске летучих биомаркеров: идентифицировать большее количество ЛОС с более низкими концентрациями.

В последние двадцать пять лет наблюдается расцвет спектральных методов анализа [21-23]. В это же время активно развивались методики пробоотбора: в 1971 году лауреат Нобелевской премии Лайнус Карл Полинг применил только что появившийся метод капиллярной газовой хроматографии. Чтобы выморозить дыхательные ЛОС, Полинг использовал холодную ловушку (трубку, охлажденную с помощью сухого льда), затем нагревал пробу и инжектировал ее в газовый хроматограф, обнаружив, что образец нормального человеческого дыхания содержит до 250 различных ЛОС, большинство из них — в пиколярных (10^{-12} М) концентрациях [24].

В 1990-х годах как отдельное направление выделялась тема «электронного носа» и искусственного обоняния [25]. Эта область дыхательного анализа сейчас развивается очень активно, в том числе и в России [26, 27].

Новая область исследований — дыхательный анализ — быстро находит практическое применение у врачей различных специализаций. Одновременно с этим растет интерес к диагностике большего числа заболеваний и патологических состояний по минимальным количествам газообразных веществ-маркеров.

Интерес к тематике вырос в такой степени, что в 2007 году появился журнал *Journal of Breath Research*, посвященный исследованиям в области медицинской диагностики по выдыхаемому воздуху. В редакционной колонке первого номера пишется: «Дыхание — это то, что есть у всех нас. Сами наши жизни зависят от него. Кажется странным, что потребовалось так много времени, чтобы появился Журнал Исследований Дыхания» [28].

Мне неизвестно о сходных российских специализированных изданиях, но в последние 4 года проводились конкурсы научных работ по дыхательной диагностике, сборники конкурсных работ опубликованы [29-31]. Кроме того, проводится достаточно много исследований выдыхаемого воздуха с применением высокоточных химических и физико-химических методов, результаты представляются на конференциях специалистов [32].

Диагностикой заболеваний человека по составу выдыхаемого воздуха много занимаются такие исследователи, как Майкл Филлипс, Дэвид Смит, Норман Ратклифф, Антон Аманн, Теренс Рисби, Сергей Харитонов, Хоссам Хаик, Раед Двейк, Иоахим Плейл, Патрик Шпанел, Йорг Баумбах.

Из российских публикаций привлекают своей глубиной работы Евгения Валерьевича Степанова [3, 21], найдены также книга С.И. Рапопорта, Н.А. Шубиной и Н.В. Семеновой « ^{13}C дыхательный тест в практике гастроэнтеролога» [33], работы по разработке «электронного языка» и «электронного носа» профессора Санкт-Петербургского университета Ю.Г. Власова [26], профессора Санкт-Петербургского педиатрического университета Елены Александровны Корниенко, разработавшей в 1990-х годах аммиачный ХЕЛИК-тест [34, 35], а сейчас активно занимающейся водородным тестом [36], профессора Нижегородского университета В.Л. Вакса [22], В.Е. Милейко [34], И.Э. Джагацпаяна [36]. На Украине вопросами дыхательной диагностики занимаются В.Г. Передерий и В.А. Козлов [37], в Латвии — М. Лейя [38], в Узбекистане — Л.Г. Баженов [39].

Книги и обзоры по дыхательному анализу

Естественным следствием растущего интереса исследователей и клиницистов к тематике дыхательного анализа стало резко увеличившееся количество публикаций по этой теме. Ежегодно появляется более двух тысяч статей, выпущено несколько книг.

Первой из найденных нами книг стал сборник 2003 года «Маркеры заболеваний в выдыхаемом воздухе» (*Disease markers in exhaled breath*) [15]. В сборнике рассмотрены физиологические (часть 1), методологические и технические (часть 2), а также патологические (часть 3) аспекты маркеров заболеваний в выдыхаемых газах, а именно — NO, CO, ЛОС и дыхательного конденсата. Наиболее часто упоминаемые главы из этой книги — это глава 8 «Выдыхаемые NO, CO и дыхательный конденсат» S.A. Kharitonov, P. Barnes и глава 9 «Анализ летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе» M. Phillips.

Выход книги A. Amann и D. Smith «Дыхательный анализ для клинической диагностики и мониторинга терапии» (*Breath Analysis For Clinical Diagnosis & Therapeutic Monitoring*) в 2005 году стал заметным событием [40]. Как сказано в предисловии, «эта книга — компиляция обзорных и оригинальных исследовательских статей на основе их презентаций в ходе конференции «Дыхательный газовый анализ для медицинской диагностики», проходившей в Университете прикладных наук г. Дорнбирна, Австрия, 23-26 сентября 2004 года». Работы сгруппированы в 6 частей: новые аналитические методы (SIFT-MS, IMR-MS, PTR-TOF MS, IMS, LS, QC, TCNQ); NO, CO, этан; общие работы («Текущее состояние дыхательного анализа», «ЛОС-маркеры критических состояний», «Как анализировать дыхание и понимать данные. Персональный взгляд», «Выдыхаемый газ как биохимическая проба в течение сна» и др.); фокусные исследования («Дыхательный газовый анализ у пациентов с синдромом мальабсорбции углеводов», «Определение инфекции *H. pylori* по выдыхаемому аммиаку после приема мочевины», «Дыхательный газовый анализ у пациентов, страдающих от пропионовой ацидемии», «SIFT в исследовании зависимостей», «Быстрая диагностика инфекций ЖКТ с использованием запаха кала»);



использование изотопов (в т.ч. « ^{13}C -дыхательные тесты — переход от исследований к практике»); исследования на животных.

Выпущенная теми же авторами в мае 2013 года книга «Летучие биомаркеры: неинвазивная диагностика в физиологии и медицине» (Volatile Biomarkers: Non-Invasive Diagnosis in Physiology and Medicine) [41] отражает процесс стремительного развития дыхательной диагностики. В данном издании подробно рассматриваются следующие темы: интерпретация данных; анализ выдыхаемого газа в режиме реального времени; физиологические и клинические исследования; оксид азота NO и моноксид углерода CO; клинические дыхательные тесты; разработка и использование сенсоров; конденсат и частицы выдыхаемого воздуха; летучие соединения микробного происхождения: (моча, стул и культуры *in vitro*); городской розыск и спасательные операции.

Хронологически наиболее ранней, вышедшей в 1974 году, явилась обзорная статья А. Newman «Тесты дыхательного анализа в гастроэнтерологии» [42]. В ней рассмотрены «газы гастроэнтерологического интереса»: $^{14}\text{CO}_2$, CO, ^{85}Kr , NH_3 , меркаптаны, диметилсульфид, летучие жирные кислоты, водород H_2 , метан CH_4 и их связь с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Наиболее цитируемым и закладывающим основы дыхательного анализа как научного направления стал обзор «Дыхательные тесты в медицине» М. Phillips, 1992 [13]. В статье делается исторический экскурс глубиной 200 лет, анализируются потенциал и перспективы дыхательных тестов как альтернативы инвазивным диагностическим процедурам. Особое внимание М. Филлипс уделяет тестам с применением ^{14}C для диагностики *H. pylori* и вопросам пробоотбора, описывает пробоотборный аппарат собственной разработки. По мнению автора, совершенствование дыхательного анализа как метода диагностики переведет его в число широко применяемых врачами в ежедневной практике подходов: «Улучшенные процедуры пробоотбора, совмещенные с быстрым анализом, должны позволить исследователям провести детальное клиническое изучение диагностических значений дыхательных тестов. Врачи и пациенты 21-го века могут в конечном счете начать думать о дыхательном тесте примерно так же, как мы думаем сейчас о рентгене грудной клетки: как о недорогом и удобном скрининговом тесте, который может помочь врачам диагностировать некоторые заболевания на их самых ранних и наиболее поддающихся лечению стадиях» [13].

В последующие годы появилось несколько обзоров по дыхательному анализу в целом:

- «Текущий статус методов для дыхательного анализа» Cao W., Duan Y., 2007 [43] — Показываются преимущества дыхательного метода анализа и препятствия для его более широкого применения в медицинской практике. Подробно рассмотрены технические аспекты дыхательного анализа: сбор образцов, преконцентрирование аналита, десорбция паров, различные методы измерения, влияние окружающего воздуха.

Вывод, который делают авторы обзора: «...для более широкого применения дыхательных тестов в клинической практике методы и устройства для их проведения должны обладать следующими свойствами: высокой селективностью, высокой чувствительностью и быстрым откликом при анализе газа;

устойчивостью к воздействию паров влаги, содержащихся в выдыхаемом воздухе; корпусом, помещающимся в руку, и простотой оперирования; низкой стоимостью конструирования и технического обслуживания» [43].

- «Летучие метаболиты в выдыхаемом воздухе здоровых добровольцев: уровни и распределения» D. Smith, C. Turner, P. Spanel., 2007 [2]: — Сравниваются данные двух независимых исследований методом SIFT-MS в режиме реального времени по определению характерных летучих метаболитов в выдыхаемом воздухе (аммиака, ацетона, метанола, этанола, пропанола, ацетальдегида, изопрена).

- «Дыхательные биомаркеры для клинического анализа и различные метода анализа» Shaji J., Jadhav D., 2010 [19] — Описывается применение дыхательных биомаркеров в диагностике заболеваний с помощью разнообразных методов анализа, в первую очередь газовой хроматографии.

- «Медицинское применение дыхательного анализа и тестирования» Mashir A., Paschke K., Laskowski R.T., Dweik R., 2011 [7]. В статье идентифицируется состав выдыхаемого человеком воздуха и источники, из которых происходят его газообразные составляющие. Приведена информация о принятых FDA США диагностических приборах для определения в выдыхаемом воздухе этанола, углекислого газа в различных изотопных модификациях, кислорода, оксидов азота, анестетиков, водорода, алканов. Особое внимание уделяется оксиду азота NO, имеющему существенное значение в диагностике бронхиальной астмы. Из достижений последнего десятилетия рассматривается применение анализа летучих органических соединений (ЛОС) для скрининга рака легких по двум направлениям — поиск с помощью масс-спектрометрии специфических веществ, характерных именно для пациентов с раком легких, и использование набора сенсоров (так называемого «электронного носа»), способного распознавать уникальный набор, «паттерн» сигналов, свойственный именно этому заболеванию. В заключение рассматриваются основные преимущества и ограничения дыхательного анализа как направления развития медицинской диагностики.

- «Дыхательный анализ для медицинской диагностики» D. Hill, R. Binions, 2012 [20]. — Анализируется 86 источников, посвященных сбору, преконцентрированию и десорбции выдыхаемого воздуха, методам анализа (две подгруппы: GC-MS, IMS, IMMS, PMT-MS и «электронный нос»). Рассматривается важность учета летучих соединений окружающей среды, т.к. они присутствуют во вдыхаемом пациентом воздухе. Обсуждается применимость различных сенсоров и переносных устройств для медицинского дыхательного анализа.

- И наиболее полный из российских: «Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха» Е.В. Степанова, 2005 [3], дополненный и развитый по нескольким направлениям его же монографией 2009 г. «Диодная лазерная спектроскопия и анализ молекул-биомаркеров» [21].

Обзорные статьи по отдельным аспектам дыхательного анализа, соединениям-маркерам или диагностируемыми заболеваниями:

- Anderson J.C., Hlastala M.P., 2007 — «Дыхательные тесты и газообмен в дыхательных путях» [44];

- Передерий В.Г., Чернявский В.В., 2012 — «Опыт и перспективы применения дыхательных тестов в клинической практике» [37];

- *Van de Kant K. et al., 2012* — «Клиническое применение выдыхаемых летучих органических соединений при заболеваниях легких: систематический обзор» [45];
- *McCurdy M. et al., 2007* — «Новейшие достижения методов, основанных на лазерной спектроскопии, для применения в дыхательном анализе» [23];
- *Casalinuovo I. et al., 2006* — «Применение электронного носа для диагностики заболеваний и детектирования порчи пищи. Обзор» [25];
- *Bajtarevic A. et al., 2009* — «Неинвазивное обнаружение рака легких с помощью анализа выдыхаемого воздуха» [46];
- *Probert C. et al., 2009* — «Летучие органические соединения как диагностические биомаркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени» [47];
- *Hakim M. et al., 2012* — «Летучие органические соединения при раке легких и возможные биохимические пути метаболизма» [48];
- *Chambers S. et al., 2012* — «Разработка новых дыхательных тестов на бактериальные и грибковые легочные инфекции» [49];
- *Li J. et al., 2013* — «Диагностика рака груди, основанная на дыхательном анализе: перспективный метод» [50];
- *Hlastala M.P., 1998* — «Алкогольный дыхательный тест — обзор» [51];
- *Gisbert J. et al., 2004* — «¹³C-UBT-тест в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* — критический обзор» [52];
- *Simren M. et al., 2006* — «Использование и неправильное использование водородных дыхательных тестов» [53];
- *Ma J. et al., 2010* — «Современные достижения в обнаружении цианида: обзор» [54];
- *Cristescu S. et al., 2013* — «Методы обнаружения NO в выдыхаемом воздухе» [55].

Место генерации

Априори считалось, что летучие органические вещества появляются в воздухе за счет диффузии из крови в воздух в альвеолярной части легких [3]. Там происходит как поглощение кислорода из поступающего воздуха, так и выделение в газовую фазу из жидкой растворенных в ней летучих соединений. Поэтому анализируемая среда имеет устойчивое название «выдыхаемый» воздух, а анализ и тесты — «дыхательные». Со временем стало приходиться понимать, что эти названия слишком узки. Газообмен в легких происходит в разных отделах: «В то время как у респираторных газов, имеющих низкую растворимость в крови, газообмен происходит в альвеолах, высокорастворимые в крови газы имеют газообмен в дыхательных путях» [44].

Кроме того, альвеолярный воздух отличается от орорфарингеального: «Число найденных соединений намного выше во рту, чем в легких. Для 47 соединений отмечена значительная разница концентраций» [56]. К аналогичным выводам пришли и W. Chen и др. [32, с. 117]: «Аммиак и синильная кислота генерируются не только в легких, но и в ротовой полости». Им вторит работа [57]: в ротовой полости обнаруживается чрезвычайно разнообразное множество микроорганизмов — до 750 видов различных бактерий идентифицировано во рту, соответственно, количество продуцируемых ими ЛОС невероятно велико.

Стали разделять место газообмена и генерации ЛОС. N. Ratcliff пишет: «Желудочно-кишечный тракт похож на большой орган, действующий как химический завод, производящий очень широкий диапазон летучих соединений различных химических классов: спиртов,

кетонов, эфиров, ароматических соединений, например, фуранов, пирролов и т.д., которые до определенной степени могут попадать в кровоток, затем химически изменяться печенью, а далее экскретироваться — легкими в воздух, а также в мочу путем фильтрации через почки» [32, с. 56].

Там же написано: «Кожные бактерии также могут преобразовывать летучие соединения кожи, также как бактерии ротовой полости могут вносить свой вклад в летучие соединения выдыхаемого воздуха» [32, с. 56]. J. Pleil добавляет в качестве источника ЛОС, кроме экзогенных (из окружающей среды) и эндогенных (продуктов метаболизма организма человека), продукты метаболизма легочных бактерий или микробиоты [32, с. 60].

Есть целый ряд публикаций о выделении различных ЛОС через кожу [32, с. 50, 62, 97].

Диагностическое значение могут иметь исследования состава газовой фазы любого полостного органа (ротовой [56-58] и носовой полости [58], кишечника [36, 59, 60], желудка [34, 35, 61]), хотя число такого рода работ в тысячи раз меньше числа работ по анализу выдыхаемого воздуха.

Определяемые заболевания

Информации по заболеваниям и патологическим состояниям, которые могут быть обнаружены с помощью дыхательного анализа, так много, что ее удобнее размещать в табл. 1, взяв за прототип табл. из [47].

Анализ найденной литературы показывает, что:

- Во-первых, дыхательный анализ все активнее используется медиками как диагностический инструмент для определения различных заболеваний.
 - Во-вторых, самыми применяемыми в медицинской практике в мире в настоящее время являются дыхательные гастроэнтерологические тесты.
 - В-третьих, наиболее активная исследовательская работа ведется по широко распространенным тяжелым заболеваниям (онкологическим, пневмонии, туберкулезу), и среди них в первую очередь те, ранняя диагностика которых не развита или технически сложна.
 - В-четвертых, считается, что заболевания легких наиболее естественно определять с помощью дыхательных тестов из-за близости пораженного органа к месту отбора проб.
 - В-пятых, определение конкретного заболевания зачастую ведется не по одному ЛОС, а по нескольким, иногда не обязательно идентифицируемым соединениям — по т.н. отпечатку дыхания. Часто используется эмпирический подход — исследуется группа пациентов с подтвержденным другими методами диагнозом и выделяются сходные компоненты проб их дыхания по сравнению с дыханием здоровых людей. При этом возможны аналитические ошибки (например, включение в число биомаркеров несущественных ЛОС или, наоборот, потеря существенных).
 - В-шестых, только в некоторых работах, к сожалению, появление конкретных соединений увязывается с метаболическими процессами, присущими той или иной патологии.
 - В-седьмых, подавляющее большинство исследований посвящено выдыхаемому воздуху, в то время как анализу газообразных соединений нелегочного происхождения уделяется гораздо меньше внимания.
- На конференции по дыхательному анализу в Саарбрюкене летом 2013 года прозвучала мысль, что это научное направление находится сейчас в своем младенческом периоде, и до реального применения в медицинской практике еще как минимум лет 10-15. Возникает вопрос: что же вырастет из этого младенца? Будем надеяться, нечто прекрасное, могучее и умное.



Таблица 1.

ЛОС, идентифицированные опубликованными работами как потенциальные диагностические маркеры при различных заболеваниях

Заболевания/состояния	Детектированные ЛОС	Ссылка
Рак груди	Алканы, монометилированные алканы	20, 47, 50
Рак легких	Углеводороды (алканы: гептан, декан; 2-метилпентан; изопрен), спирты (1-пропанол, 2-этил-1-гексанол, метанол), кетоны (ацетон, 2-бутанон), альдегиды	20, 21, 32 (с. 53, 111, 176) 45, 48
Колоректальный рак	ЛОС	20
Рак мочевого пузыря	ЛОС	32 (с. 65)
Рак простаты	ЛОС	20, 32 (с. 65)
Рак головы и шеи	ЛОС	62
Рак пищевода и желудка	ЛОС	63
Рак желудка	ЛОС (2-пропеннитрил, 2-бутоксипропанол, фурфурал, 6-метил-5-гептен-2-он, изопрен), ЛОС	38, 32 (с. 107)
Астма	NO, пентан, этан, 8-изопростан	45, 21, 47
Саркоидоз	ЛОС	32 (с. 161)
ХОБЛ	NO, CO, H ₂ O ₂ , алканы, альдегиды, нитротирозин, CO ₂ при капнографии форсированного выдоха	45, 47, 64
Хроническая гнойная болезнь легких	HCN	65
Пневмония	ЛОС	66
Вентиляторная пневмония	ЛОС	66
Легочная инфекция (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i>)	Альдегиды (ацетальдегид, 3-метилбутанал), кислоты (изовалериановая), кетоны (ацетоин, 2-нонанон), углеводороды (2-бутен, 1,10-ундекадиен), спирты (2-метил-1-пропанол, 2-бутанол), эфиры (этилформат, метил-2-метилбутират), летучие сернистые (диметилсульфид) и азотистые (3-метилпиррол), синильная кислота HCN	45 32
Туберкулез (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	ЛОС, ¹³ CO ₂	67, 68, 32 (с. 69)
Паратуберкулез у коз, инфицированных <i>Mycobacteria</i>	ЛОС	32 (с. 112)
Полимикробный сепсис у крыс	ЛОС	32 (с. 127)
Асбестоз	ЛОС	32 (с. 116)
Бактериальный синусит	ЛОС	69
Вирусные инфекции респираторного тракта	ЛОС	32 (с. 64)
Вирус гриппа	Эфиры и другие кислородсодержащие соединения	32 (с. 64)
Галитоз, плохой запах изо рта	Летучие серосодержащие соединения (диметилсульфид, сероводород, метилмеркаптан), короткоцепочечные органические кислоты, аммиак, изопрен, ацетон	32 (с. 180), 57, 58, 70
<i>Helicobacter pylori</i>	¹² C/ ¹³ C (¹³ CO ₂), ⁻¹³ C-карбамид, Аммиак — ¹² C-карбамид	33, 34, 35, 61



Стенокардия, ИБС (ишемическая болезнь сердца)	Алканы, метилированные алканы	71
Заболевания печени	Меркаптан	17
Цирроз печени	Летучие жирные кислоты	18
Печеночная кома	Метилмеркаптан, диметилсульфид	47
Сахарный диабет	Ацетон, этанол, метилнитрат, 3-гидрокси-бутан-2-он и бутан-2,3,-дион, изопропанол, изопрен, монооксид углерода, этилбензол и метилнитрат	32 (с.117, 127), 72
Шизофрения	Дисульфид углерода, пентан, этан	73
Болезнь Паркинсона	ЛОС	32 (с. 79)
Муковисцидоз	Карбонилсульфид, алканы	74
Отторжение трансплантата	Карбонилсульфид	47
Ревматоидный артрит	Пентан	21
Оксидативный стресс	ЛОС	71
Почечная недостаточность	C ₇ -кетон или разветвленный C ₇ -альдегид	75
Уремия, мониторинг эффективности гемодиализа	Аммиак, монометиламин, диметиламин, триметиламин	20
Инфекции мочеполовых путей	ЛОС	32 (с. 65)
Заболевания ЖКТ и печени	ЛОС	47
Функция печени	¹² C/ ¹³ C (¹³ CO ₂)- ¹³ C-аминопиридин, ¹³ C-метацетин	32 (с. 174)
Язва желудка, желудочная дисплазия	ЛОС	47
Болезнь Крона, хроническая воспалительная болезнь кишечника, неалкогольный стеатогепатит	ЛОС	32 (с. 87)
Моторика ЖКТ-скорость опорожнения желудка	¹² C/ ¹³ C (¹³ CO ₂) - ¹³ C-октаноат, ¹³ C-ацетат	32 (с. 87)
Критические состояния (голодание и метаболический стресс)	Ацетон	76
Нейтропения (агранулоцитоз)	2-пропанол, Д-лимонен, ацетон	32 (с. 132)
Безглютеновая диета у здоровых взрослых	2-бутанол, октан, 2-пропил-1-пентанол, нонаналь, дигидро-4-метил-2(3H)-фуранон, пеларгоновая кислота, додеканаль	77
Недостаток витамина B ₁₂	¹³ CO ₂	78
Активное и пассивное курение	Бензол, 1,3-бутадиен, 2,5-диметилфуран, ацетилен	21
Опасные госпитальные инфекции (C.difficile, Norovirus)	ЛОС	32 (с. 159)

ЛИТЕРАТУРА

1. Ryter S., Choi A. Carbon monoxide in exhaled breath testing and therapeutics // *J Breath Res.* — 2013. — Vol. 7: 017111.
2. Smith D., Turner C., Spanel P. Volatile metabolites in the exhaled breath of healthy volunteers: their levels and distributions // *J Breath Res.* — 2007. — Vol. 1: 014004.
3. Степанов Е.В. Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха // Труды ИОФ. — 2005. — № 61. — С. 5-47.
4. Phillips M., Herrera J., Krishnan S. et al. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans // *J. Chrom B.* — 1999. — Vol. 729. — P. 75-88.
5. Miekisch W., Schubert J., Noeldge-Schomburg G. Diagnostic potential of breath analysis — focus on volatile organic compounds // *Clin. Chim. Acta.* — 2004. — Vol. 347. — P. 25-39.
6. Beauchamp J. Inhaled today, not gone tomorrow: pharmacokinetics and environmental exposure of volatiles in exhaled breath // *J. Breath Res.* — 2011. — Vol. 5: 037103.
7. Mashir A., Paschke K., Laskowski R., Dweik R. Medical Application of Exhaled Breath Analysis and Testing. // PCCSU Article. — 02.01.11.
8. Wikipedia, http://en.wikipedia.org/wiki/Breath_test, 22.03.2013
9. Collins English Dictionary: HarperCollins Publishers; 2009.
10. Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. Elsevier; 2009.
11. McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2002
12. Farlex Partner Medical Dictionary: Farlex; 2012.
13. Phillips M. Breath tests in medicine // *Sci Am.* — 1992. — Vol. 267. — P. 74-79.
14. Boots A., Berkel J., Dallinga J. et al. The versatile use of exhaled volatile organic compounds in human health and disease // *J. Breath Res.* — 2012. — Vol. 6, № 1: 027108.
15. Marczin N., Kharitonov S., Yacoub M., Barnes P. (ed.) Disease markers in exhaled breath. — New York: Marcel Dekker, 2003.
16. Risby T., Pleil J. Breath analysis — past, present and future: a special issue in honour of Michael Phillips' 70th birthday // *J. Breath Res.* — 2013. — Vol. 7:010201.
17. Davidson L. Mercaptan in the breath of patients with severe liver disease // *Lancet.* — 1949. — Vol. 254. — P. 197-198.
18. Chen S., Mahadevan V., Zieve L. Volatile fatty acids in the breath of patients with cirrhosis of the liver // *Lab. Clin. Med.* — 1970. — Vol. 75. — P. 622-627.
19. Shaji L., Jadhav D. Breath biomarker for clinical diagnosis and different analysis technique // *RJPBCS.* — 2010. — Vol. 1. 3. P.639-653.
20. Hill D., Binions R. Breath Analysis for Medical Diagnosis // *Int. J. on Smart Sensing and Intelligent Systems.* — 2012. — Vol. 5, № 2. — P. 401-440.
21. Степанов Е.В. Диодная лазерная спектроскопия и анализ молекул-биомаркеров. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2009.
22. Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Никифоров С.Д., Собакинская Е.А., Черняева М.Б. Применение микроволновой нестационарной спектроскопии для неинвазивной медицинской диагностики // *Изв. вузов. Радиофизика.* — 2008. — № 51 (6). — С. 490-498.
23. McCurdy M., Bakhirkin Y., Wysocki G. et al. Recent advances of laser-spectroscopy-based techniques for applications in breath analysis // *J. Breath Res.* — 2007. — Vol. 1, № 1: 014001.
24. Pauling L., Robinson A., Teranishi R., Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1971. — Vol. 68, № 1. — P. 2374-2376.
25. Casalnuovo I., Di Pierro D., Coletta M., Di Francesco P. Application of Electronic Noses for disease diagnosis and food spoilage detection // *Sensors.* — 2006. — Vol. 6. — P. 1428-1439.
26. Власов Ю.Г., Легин А.В., Рудницкая А.М., К. Ди Натали, А. Д'Амиго. Мультисенсорная система на основе химических сенсоров и искусственных нейронных сетей // *Журнал прикладной химии.* — 1996. — № 69 (6). — С. 958-964.
27. Рембеза С.И. Нужен ли человечеству искусственный нос? // *Природа.* — 2005. — № 2. — С. 5-12.
28. Rosenberg M. A prospect to savour // *J. Breath Res.* — 2007. — Vol. № 1 (1).
29. Корниенко Е.А. и др. (ред.). Инфекция *Helicobacter pylori* в России. Сборник конкурсных научных статей. — СПб, 2010.
30. Корниенко Е.А. и др. (ред.). Инфекция *Helicobacter pylori* и дыхательная диагностика заболеваний и патологических состояний организма человека по выдыхаемому воздуху. Сборник конкурсных научных статей. — СПб, 2011.
31. Ткаченко Е.И. и др. (ред.). Диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта по выдыхаемому воздуху. Сборник конкурсных научных статей. — СПб, 2012.
32. Breath Analysis Summit 2013, International Conference on Breath Research. 9-12 June 2013, Abstracts. Saarbrücken, Germany; 2013.
33. Рапопорт С.И., Шубина Н.А., Семенова Н.В. ¹³C дыхательный тест в практике гастроэнтеролога. — М.: Медпрактика-М, 2007.
34. Корниенко Е.А., Милейко В.Е., Самокиш В.А., Нажиганов О.Н. Неинвазивные методы диагностики *Helicobacter pylori* // *Педиатрия.* — 1999. — № 1. — С. 37-40.
35. Паролова Н.И., Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Быков С.Э. Сравнение неинвазивных методов диагностики *Helicobacter pylori*. Опыт применения дыхательного Хелик-аппарата у детей // *Медлайн-Экспресс.* — 2007. — № 6 (194). — С. 58-61.
36. Корниенко Е.А., Кубалова С.С., Дмитриенко М.А., Джагацкая И.Э. Клиническое применение водородного дыхательного теста в диагностике лактазной недостаточности и синдрома избыточного бактериального роста у детей раннего возраста // *Практика педиатра.* — 2013. — № 3-4. — С. 36-43.
37. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Опыт и перспективы применения дыхательных тестов в клинической практике // *Здоровье Украины.* — 2012. — № 2 (24). — С. 40-42.
38. Xu Z.Q., Broza Y.Y., Ionsecu R., Tisch U., Ding L., Liu H., Song Q., Pan Y.Y., Xiong F.X., Gu K.S., Sun G.P., Chen Z.D., Leja M., Haick H. A nanomaterial-based breath test for distinguishing gastric cancer from benign gastric conditions // *Br J Cancer.* — 2013. — Vol. 108 (4). — P. 941-50.
39. Баженов Л. Г., Перепелова И. Н. Диагностика *H. pylori*-инфекции // *Журнал микробиологии.* — 1997. — № 3. — С. 100-101.
40. Amann A., Smith D. (eds.) *Breath Analysis For Clinical Diagnosis and Therapeutic Monitoring.* Singapore: World Scientific; 2005.
41. Amann A., Smith D. (eds.) *Volatile Biomarkers: Non-Invasive Diagnosis in Physiology and Medicine.* Oxford: Elsevier; 2013.
42. Newman A. Progress report. Breath-analysis tests in gastroenterology // *Gut.* — 1974. — Vol. 15. — P. 308-323.
43. Cao W., Duan Y. Current Status of Methods and Techniques for Breath Analysis // *Crit. Rev. in Anal. Chem.* — 2007. — Vol. 37(1): N7.
44. Anderson J., Hlastala M. Breath tests and airway gas exchange // *Pulm Pharmacol Ther.* — 2007. — Vol. 20, № 2. — P. 112-7.
45. Van de Kant K., van der Sande L., Jöbsis Q. et al. Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review // *Respir Res.* — 2012. — Vol. 13, № 1. — 117 p.
46. Bajtarevic A., Ager C., Pienz M. et al. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath // *BMC Cancer.* — 2009. — Vol. 9. — 348 p.
47. Probert C., Ahmed I., Khalid T. et al. Volatile Organic Compounds as Diagnostic Biomarkers in Gastrointestinal and Liver Disease // *J. Gasrointestin. Liver Dis.* — 2009. — Vol. 18, № 3. — P. 337-343.
48. Hakim M., Broza Y., Barash O. et al. Volatile Organic Compounds of Lung Cancer and Possible Biochemical Pathways // *Chem. Rev; 10.1021/cr300174a.*
49. Chambers S., Scott-Thomas A., Epton M. Developments in novel breath tests for bacterial and fungal pulmonary infection // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 228-32.
50. Li J., Peng Y., Duan Y. Diagnosis of breast cancer based on breath analysis: an emerging method // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2013. — Vol. 87, № 1. — P. 28-40.
51. Hlastala M. The alcohol breath test—a review // *J Appl Physiol.* — 1998. — Vol. 84, № 2. — P. 401-8.
52. Gisbert J., Pajares J. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection — a critical review // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2004. — Vol. 20, № 10. — P. 1001-17.
53. Simren M., Stotzer P. Use and abuse of hydrogen breath tests // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 297-303.
54. Ma J., Dasgupta P.K. Recent developments in cyanide detection: a review // *Anal Chim Acta.* — 2010. — Vol. 673, № 2. — P. 117-25.
55. Cristescu S., Mandon J., Harren F. et al. Methods of NO detection in exhaled breath // *J. Breath Res.* — 2013. — Vol. 7: 017104.
56. Van den Velde S., Quirynen M., van Hee P., van Steenberghe D. Differences between alveolar air and mouth air // *Anal. Chem.* — 2007. — Vol. 79, № 9. — P. 3425-3429.
57. Bollen C., Jepsen S. Halitosis: a multidisciplinary problem prophylaxis dialogue // *J. Oral Prev. Pract. (Special Edition Halitosis).* — 2009. — P. 18-21.
58. Tamaki N., Kasuyama K., Esaki M., et al. A new portable monitor for measuring odorous compounds in oral, exhaled and nasal air // *BMC Oral Health.* — 2011. — Vol. 20. — P. 11-15.
59. Reddymasu S., Sostarich S., McCallum R. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? // *BMC Gastroenterology.* — 2010. — 10:23.
60. Козлов В.А. Метаболизм кишечных газов и его роль в возникновении гастроинтестинальных синдромов // *Український медичний часопис.* — 2011. — Vol. 2, № 82. — С. 116-118.
61. Dmitrienko M., Bykov S., Parolova N., Karaseva G. Ammonia Breath Test — Transportation way of ammonia // *Helicobacter.* — 2011. — 16:115.
62. Hakim M., Billan S., Tisch U. et al. Diagnosis of head-and-neck cancer from exhaled breath // *Br. J. Cancer.* — 2011, 10. — Vol. 104, № 10. — P. 1649-55.
63. Kumar S., Huang J., Abbassi-Ghadi N. et al. Selected Ion Flow Tube Mass Spectrometry Analysis of exhaled breath for volatile organic compound profiling of esophago-gastric cancer // *Anal. Chem.* — 2013. — Vol. 85, № 12. — P. 6121-6128.
64. Brown R., Brooker A., Wise R. et al. Forced expiratory capnography and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *J. Breath Res.* — 2013. — Vol. 7: 017108.
65. Dummer J., Storer M., Sturney S. et al. Quantification of hydrogen cyanide (HCN) in breath using selected ion flow tube mass spectrometry — HCN is not a biomarker of *Pseudomonas* in chronic suppurative lung disease // *J. Breath Res.* — 2013. — Vol. 7: 017105.
66. Hockstein N.G., Thaler E., Torigian D. et al. Diagnosis of pneumonia with an electronic nose: correlation of vapor signature with



chest computer tomography scan findings // *Laryngoscope*. — 2004. — Vol. 114. — P. 1701-5.

67. Phillips M., Basa-Dalay V., Bothamley G. et al. Breath biomarkers of active pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis*. — 2010. — Vol. 90. — P. 145-51.

68. Maiga M., Abaza A., Bishai W.R. Current tuberculosis diagnostic tools & role of urease breath test // *Indian J Med Res*. — 2012. — Vol. 135, № 5. — P. 731-6.

69. Thaler E., Hanson C. Use of an electronic nose to diagnose bacterial sinusitis // *Am.J.Rhinol*. — 2006. — Vol. 20. — P. 170-2.

70. Toda K., Li J., Dasgupta P. Measurement of ammonia in human breath with a liquid-film conductivity sensor // *Anal. Chem*. — 2006. — Vol. 78, № 20. — P. 7284-7291.

71. Phillips M., Cataneo R., Greenberg J. et al. Breath markers of oxidative stress in patients with unstable angina // *Heart Disease*. — 2003. — Vol. 5, № 2. — P. 95-99.

72. Ghimenti S., Tabucchi S., Lomonaco T. et al. Monitoring breath during oral glucose tolerance tests // *J.Breath Res*. — 2013. — Vol. 7: 017115.

73. Phillips M., Sabas M., Greenberg J. Increased pentane and carbon disulfide in the breath of patients with schizophrenia // *J. Clin. Pathol*. — 1993. — Vol. 46. — P. 861-864.

74. White I., Willis K., Whyte C. et al. Real-time multi-marker measurement of organic compounds in human breath: towards fingerprinting breath // *J. Breath Res*. — 2013. — Vol. 7: 017112.

75. Kohl I., Beauchamp J., Cakar-Beck F. et al. First observation of a potential non-invasive breath gas biomarker for kidney function // *J. Breath Res*. — 2013. — Vol. 7: 017110.

76. Sturney S., Storer M., Shaw G. et al. Off-line breath acetone analysis in critical illness // *J.Breath Res*. — 2013. — Vol. 7, № 3: 037102.

77. Baranska A., Tigchelaar E., Smolinska A. et al. Profile of volatile organic compounds in exhaled breath changes as a result of gluten-free diet // *J.Breath Res*. — 2013. — Vol. 7, № 3: 037104.

78. Wagner D., Schatz R., Coston R. et al. A new ¹³C test to detect vitamin B₁₂ deficiency: a prevalent and poorly diagnosed health problem // *J. Breath Res*. — 2011. — Vol. 5, № 4: 046001.