

ЛІДІЯ ДУБЕНСЬКА



Команда юних хіміків ЛФМЛ, переможець XXIV ВСЕУКРАЇНСЬКОГО ТУРНІРУ ЮНИХ ХІМІКІВ
Керівник – заслужений учитель України Олексин Лілія Тадеївна

НЕІНВАЗИВНА ДІАГНОСТИКА, або ВДИХНУВ-ВИДИХНУВ

З усіх явищ, пов'язаних з життям, найбільш вражаючі і такі, що найперше заслуговують на увагу фізиків та фізіологів - це явища, які супроводжують дихання.

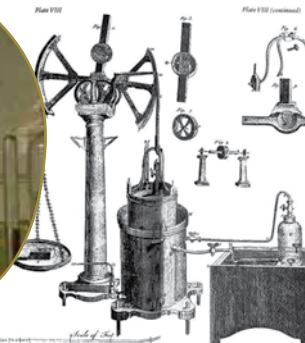
А.Лавуазьє

Кожна хвороба має свій запах.

Гіппократ



мал. 1
Антуан Лоран Лавуазьє



Гіппократ



Де початок неінвазивної діагностики¹?

Усі добре знають: перш, ніж поставити остаточний діагноз, лікар не лише розпитує пацієнта і оглядає його, але й скеровує у лабораторію – здати аналізи крові, сечі, зробити електрокардіограму і т. ін. Але досі у звичайних поліклініках і лікарнях ніхто ще не пропонує хворим зробити аналіз видихуваного повітря. Тим часом, першим, хто зауважив, що кожна хвороба має свій запах, був батько медицини – Гіппократ.

Здавна народні цілителі розпізнавали деякі хвороби за запахом. Запах хворого на тиф схожий на аромат чорного свіжого хліба; від хворого на золотуху пахне прокислим пивом; характерний запах аміаку відчувається у подиху людей, у яких хворі нирки; запах кленового сиропу відчувається при порушенні метаболізму жирних кислот і амінокислот у крові і сечі; запах ацетону з рота – у хворих на цукровий діабет. Хворі на серцево-легеневу недостатність часто видихають повітря з неприємним кислуватим запахом недоокислених продуктів обміну внаслідок неповного згорання білків, жирів і вуглеводів у головній енергетичній пічці нашого організму – печінці.

Визначний учений Антуан Лоран Лавуазьє (мал. 1) вперше визначив, що під час дихання людина засвоює здебільшого кисень, а видихає – вуглекислий газ. Це відкриття стало революційним у науці, ученим важко було повірити, що дихання у чомусь схоже на горіння.

У середині XIX ст. німецький лікар-винахідник А. Небельсау сконструював перший пристрій для аналізу повітря, яке видихають хворі на діабет. Учений пропускав це повітря крізь пастку з лужним розчином йоду і спостерігав швидку зміну кольору розчи-

¹Неінвазивна діагностика – діагностика без проникнення в організм, без порушення цілісності структур організму, наприклад, хірургічними інструментами чи голками

Мал. 1. Досліди Лавуазьє з дослідження людського дихання (рисунки сестрою Анні-Марії Лавуазьє – дружини вченого, 1784 р.)



ну, спричинену реакцією з ацетоном, уміст якого у видиху хворих на діабет є підвищеним:



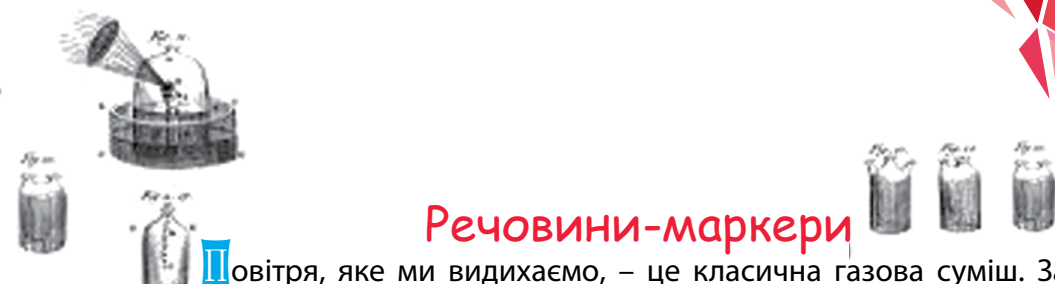
У 1874 році у Великобританії сконструювали пристрій для аналізу повітря на вміст алкоголю. Пастка для вловлювання видиху містила розчин хромової кислоти. Під час аналізу колір розчину змінювався з червоно-коричневого на зелений внаслідок реакції з етанолом:



Ці методи ґрунтувалися винятково на хімічних реакціях, а для аналізу були потрібні великі об'єми повітря.

Активний розвиток діагностики, пов'язаної з мікроскладом видихуваного повітря, почався у 80-х роках минулого сторіччя з робіт американського вченого біохіміка Лайнуса Полінга². Застосовуючи метод газової хроматографії, він довів наявність у видихуваному повітрі приблизно 250 речовин. Сьогодні відомо, що людина видихає приблизно 3 000 різних речовин.

²Лайнус Полінг – один з чотирьох учених, які двічі отримали Нобелівську премію.



Речовини-маркери

Повітря, яке ми видихаємо, – це класична газова суміш. Завдяки великій поверхні легенів (приблизно 90 м²) леткі речовини (етанол, аміак, ацетон, оцтова кислота, феноли та ін.) швидко потрапляють з кровоносного русла у зовнішнє середовище разом з повітрям, яке ми видихаємо. Саме суміш молекул цих речовин і надає людині індивідуального, неповторного запаху, за яким чутливий ніс собаки безпомилково знаходить свого господаря серед мільйонів двоногих істот. Запах нашого видиху – це запах газової суміші.

Кількісний склад головних компонентів повітря, яке ми видихаємо, відомий вже давно (табл. 1). Однак таке повітря – це не просто газувата суміш чотирьох речовин. Воно містить багато неорганічних і органічних домішок, вміст яких коливається в широких межах.

ТАБЛИЦЯ 1. СЕРЕДНІЙ ВМІСТ ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТІВ ВДИХУВАНОГО І ВИДИХУВАНОГО ЛЮДИНОЮ ПОВІТРЯ (t=36,6°C)

ТИП ПОВІТРЯ РЕЧОВИНА	ВДИХУВАНЕ (ОБ'ЄМ, %)	ВИДИХУВАНЕ (ОБ'ЄМ, %)
КИСЕНЬ	20–21	14–18
ВУГЛЕКИСЛИЙ ГАЗ	0,03–0,04	2,5–5,5
АЗОТ	~79	~78
ВОДА	~0,5	>5

За аналізом повітря, яке видихає пацієнт, можна діагностувати різні захворювання. У табл. 2 подано перелік деяких речовин-маркерів, підвищений вміст яких сигналізує про наявність певних патологій чи захворювань.

ТАБЛИЦЯ 2. РЕЧОВИНИ У ВИДИХУВАНОМУ ПОВІТРІ ТА ЇХНЕ ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

РЕЧОВИНА	ЗАХВОРЮВАННЯ, ПАТОЛОГІЇ
H_2 і CH_4	РОЗЛАДИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ; МАЛЬАБСОРБЦІЯ (ВУГЛЕВОДІВ)
CO	АНЕМІЇ; АСТМА; КАРБОКСИГЕМОГЛОБІНЕМІЯ ПРИ ГОСТРОМУ І ХРОНІЧНОМУ ОПРОМІНЕННІ; КУРІННЯ; КІСТОЗНИЙ ФІБРОЗ
NO	РИНІТ; ГАСТРИТ; ГЕПАТИТИ; КОЛІТ; ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗ; РАК ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ; АСТМА; РАК ЛЕГЕНЬ
NH_3	ГОСТРА І ХРОНІЧНА ПРОМЕНЕВА ХВОРОБА; ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗ; НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ; ГЕПАТИТИ; ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ; РАК ЛЕГЕНЬ
HCN	КІСТОЗНИЙ ФІБРОЗ (ЗАКУПОРЮВАННЯ ПРОТОК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, КИШКІВНИКА, А ТАКОЖ БРОНХІВ); КУРІННЯ
H_2O_2	АСТМА
CS_2	ШИЗОФРЕНІЯ; ЗАХВОРЮВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ (ФАКТОРИ РИЗИКУ)
C_2H_4	ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА; ХРОНІЧНА АСТМА; ШИЗОФРЕНІЯ
C_2H_6	МАРКЕР ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ (ПОЛ); НЕСТАЧА ВІТАМІНУ Е У ДІТЕЙ; КУРІННЯ
C_4H_{10}	МАРКЕР ПОЛ; ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ (ЦИРОЗ, ЖИРОВА ДИСТРОФІЯ)
H_2S	ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ
C_5H_{12}	МАРКЕР ПОЛ; ШИЗОФРЕНІЯ; ЗАХВОРЮВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ (ФАКТОРИ РИЗИКУ), ПЕЧІНКИ (ЦИРОЗ, ЖИРОВА ДИСТРОФІЯ)
CH_3OH	ЗАХВОРЮВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ; ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ
C_2H_5OH	ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ; СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ; АТЕРОСКЛЕРОЗ СУДИН НІГ; БРОНХІАЛЬНА АСТМА
АЦЕТАЛЬДЕГІД	АЛКОГОЛІЗМ
АЦЕТОН	ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ; ДІЄТИЧНЕ РОЗБАЛАНСУВАННЯ; ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ; ВАЖКА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ; РАК ЛЕГЕНЬ

Як бачимо, перелік захворювань, які підлягають діагностиці за складом видихуваного повітря, дуже широкий: від хвороб органів дихання до важких психоневрологічних патологій. Стан вивченості проблеми також різний: від промислового виготовлення аналізаторів повітря для діагностики хелікобактеріозу і контролю за астмою до лабораторних прототипів діагностики онкологічних захворювань.

Незважаючи на інтенсивні дослідження, закономірності і роль в організмі більшості газуватих речовин, які ми видихаємо, досі не з'ясовані. Тільки в останні роки вдалося виявити, що чадний газ (CO) і монооксид азоту (NO), які донедавна розглядалися винятково як токсичні речовини, відіграють дуже важливу роль у життєдіяльності організму.

Перелічені у **табл. 2** речовини у мізерних кількостях містяться і у видихуваному повітрі здорових людей, однак за певних патологій їхній вміст у видихуваному повітрі збільшується, що є підставою для розроблення методів неінвазивної діагностики.

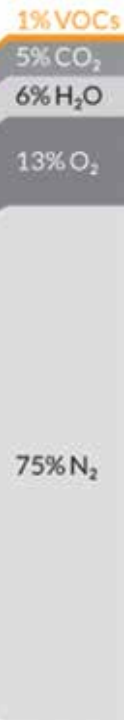
Коли припиняти голодування?

Що найбільш вивчених речовин, які видихає людина, належать ацетон і етанол. Підвищений вміст цих речовин у видихуваному повітрі спостерігається не лише у хворих на діабет (**табл. 3**). Цікаво, що під час голодування виділення ацетону збільшується у десятки разів за перші 4–5 діб, але на 8–10-ту добу голодування вміст ацетону у видихуваному повітрі різко зменшується. Це – сигнал до припинення голодування через початок декомпенсації² і небезпеку необоротної дистрофії внутрішніх органів.

ТАБЛИЦЯ 3. ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЧОВИН-МАРКЕРІВ АЦЕТОНУ Й ЕТАНОЛУ У ВИДИХУВАНОМУ ПОВІТРІ

ЗАХВОРЮВАННЯ	КОНЦЕНТРАЦІЯ (У СЕРЕДНЕНА) ЕТАНОЛУ І АЦЕТОНУ У ВИДИХУВАНОМУ ПОВІТРІ, ppm	
	ЕТАНОЛ (НОРМА – 0,2)	АЦЕТОН (НОРМА – 1,3)
СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ, АТЕРОСКЛЕРОЗ СУДИН НІГ, ОЖИРІННЯ	5,5	28
БРОНХІАЛЬНА АСТМА, ДІАТЕЗ У ДІТЕЙ	0,11	17
ТОКСИКОЗ ПЕРШОЇ ПОЛОВИНИ ВАГІТНОСТІ	0,5	3,8
ГОЛОДУВАННЯ	0,7	28,9

²Декомпенсація – (від лат. de... – префікс, який означає відсутність, і compensatio – урівноваження, відшкодування) – порушення нормального функціонування окремого органа, системи органів або всього організму.



ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОСКЛАДУ ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ НАЛЕЖИТЬ ДО ПЕРЕЛІКУ НАЙВАЖЧИХ АНАЛІТИЧНИХ ЗАВДАНЬ.

Методи неінвазивної діагностики

Найбільший інтерес викликає діагностика на ранніх стадіях важких захворювань, зокрема, онкологічних. Одна з найновіших методик діагностики раку легень (мал. 2) базується на групі з чотирьох сполук-маркерів раку легень: 2-бутанон, 3-гідроксо-2-бутанон, 2-гідроксоацетальдегід, 4-гідроксогексаналь. Саме ці речовини виробляють уражені клітини. Хворобу вдається виявити ще до появи симптомів захворювання і навіть раніше, ніж пухлину можна зафіксувати за допомогою рентгенівської діагностики. Процедура аналізу дуже проста: пацієнт робить лише один видих у спеціальний забірник у кабінеті лікаря. Потім забірник приєднують до помпи, яка скеровує повітря через спеціальний мікрочіп із силіцій оксиду, на якому сорбуються хімічні речовини. Мікрочіп відправляють у лабораторію для аналізу методом мас-спектрометрії. Результати аналізу готові вже за декілька годин.

Лідером аналогічного контролю у домашніх умовах є портативний і простий в експлуатації прилад – електрохімічний сенсор. Він має виняткове значення для контролю за хронічними захворюваннями, а також для дозування і засвоєння ліків. На мал. 3 зображено один з перших у світі портативних аналізаторів, який можна з'єднати зі смартфоном або планшетом через порт для навушників.

Важливу інформацію для діагностики захворювань дихальної системи дають дослідження конденсату видихуваного повітря (КВП). Такі дослідження активно ведуться і в Україні. Так, у Харківському національному медичному університеті запатентований пристрій для одержання КВП у новонароджених. Принцип дії усіх цих пристроїв однаковий: пацієнт видихає повітря у ємність, у якій



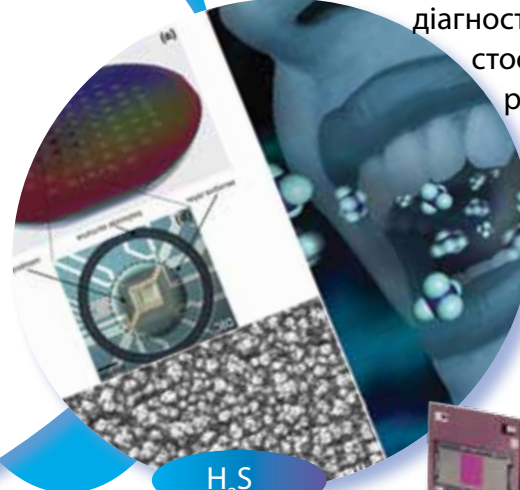
Мал. 2. Забірник для повітря і мікрочіп (університет Луїсвілля, США).

повітря охолоджується сухим льодом (рідше – рідким азотом) та конденсується. За допомогою українського пристрою впродовж 45 хв. спокійного дихання у новонародженого з пневмонією вдається зібрати 0,1–0,3 мл конденсату, якого достатньо для надійного аналізу. КВП аналізують здебільшого методом вискоєфективної рідинної хроматографії, а також флуориметрії, спектрофотометрії та імуноферментного аналізу.

Дуже поширений і загальновідомий неінвазивний метод діагностики хелікобактерної інфекції – дихальний уреазний тест. Для проведення тесту пацієнт видихає повітря у спеціальний забірник, який відразу закупорюють, а пацієнту дають випити розчин сечовини з міченим ізотопом Карбону ^{13}C . Приблизно через півгодини пацієнт видихає повітря в інший забірник. Уміст двох забірників порівнюють спектроскопічним методом. Фермент уреаза розкладає сечовину на аміак і вуглекислий газ. Якщо в другому забірнику виявиться занадто багато вуглекислого газу з міченим карбоном ^{13}C , то це означає, що пацієнт заражений бактеріями *Helicobacter pylori*.

Неінвазивна діагностика на основі аналізу видихуваного повітря бурхливо розвивається. У найближчій перспективі – створення мініатюрних спектрометрів, вбудованих у смартфони. Прототипи уже є, вони мають різний принцип дії і розроблені незалежно лабораторіями Масачусетського технологічного інституту й Інституту електронних наносистем Фраунгофера (Хемніц, Німеччина) (мал. 4).

Отже, інтерес до аналізу видихуваного повітря як до методу неінвазивної діагностики зумовлений тим, що така діагностика багатьох захворювань може застосовуватися і у домашніх умовах, і в реанімаційному відділенні. Методичні прийоми забору повітря для аналізу є щадними, а дослідження – безпечними, бо унеможливають передачу інфекцій через кров або інструменти.



Мал. 4. Чіп розміром 7x7x0,6 мм – спектрометр для контролю цукрового діабету за видихуванним повітрям

Мал. 3. Аналізатор CO – Smokerlyzer. Додаток Smokerlyzer доступний для завантаження з Apple App Store або Google Play.



Лідія Дубенська,
учениця
хіміко-біологічного 9-Д класу
Львівського фізико-математичного ліцею