

## АНАЛИЗ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА КАК СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Буланова А.А.<sup>1</sup>, Букреева Е.Б.<sup>1</sup>, Кистенев Ю.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Томск, Россия (634050, Московский тракт), e-mail:anjuta107@gmail.com

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия (634050, пр. Ленина 36)

В статье представлены основные результаты, касающиеся анализа газовыделения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Анализ выдыхаемого воздуха при ХОБЛ позволяет проводить диагностику данного заболевания среди обследуемых с помощью определения летучих органических соединений (ЛОС) в воздухе. Проведено сравнение данного метода со стандартными методиками диагностики. Для оценки эффективности противовоспалительной терапии применяется измерение концентрации LTV 4 и уровня pH выдыхаемого воздуха пациентов с ХОБЛ. Применение для анализа выдыхаемого воздуха различных спектрометрических методик позволило выделить различные фенотипы ХОБЛ, что способствует индивидуальному подбору лечения. Определение уровня токсичных металлов в конденсате выдыхаемого воздуха дает новые сведения о патогенезе ХОБЛ. Анализ выдыхаемого воздуха это новый неинвазивный метод диагностики и долгосрочного мониторинга ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, выдыхаемый воздух, газоанализ, диагностика.

## APPLICATION OF BREATH ANALYSIS FOR THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Bulanova A.A., Bukreeva E.B., Kistenev Y.V.

<sup>1</sup>Siberian state medical university, anjuta107@gmail.com

<sup>2</sup>National Research Tomsk State University ", Tomsk

Currently more and more attention is paid to human breath analysis for different diseases. This review covers the major works devoted to exhaled breath analysis of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the possibility of early diagnosis and monitoring of these patients on basis of their gas excretion analysis are discussed. Application of spectrometry for human breath analysis makes it easier to see phenotypes of COPD. That helps to choose the correct treatment. Noninvasiveness of methods of breath analysis allows considering them as perspective and valuable for diagnostics in clinical proceeding.

Keywords: diagnosis, human breath analysis, COPD.

Современные знания о составе выдыхаемого человеком воздуха получены в результате многолетних или даже многовековых исследований. Интерес к этому продукту человеческой жизнедеятельности постоянно растет. В различных исследованиях предлагается использовать анализ выдыхаемого воздуха как для диагностики болезней, так и для их мониторинга. Для этого используется непосредственно выдыхаемый воздух (НВВ), или его конденсат (КВВ).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из первых мест среди заболеваний, ежегодно приводящих к смерти или инвалидизации людей трудоспособного возраста. По прогнозам ученых к 2020 году ХОБЛ может войти в тройку заболеваний, которые лидируют как причина смертности в мире [4, 5].

ХОБЛ редко диагностируется на ранней стадии болезни, поэтому лечение, как правило, начинается поздно [4, 5]. Гиподиагностика данного заболевания связана с отсутствием

точных диагностических критериев болезни, особенно на ее ранних этапах, поздней обращаемостью к врачу, отсутствием активного выявления таких пациентов на профилактических осмотрах [5].

Основным методом диагностики ХОБЛ является спирография с бронходилатационным тестом, которая требует определенной силы и скорости выдоха, но пациенты с тяжелой и крайне тяжелой стадиями ХОБЛ не всегда могут это обеспечить. По показаниям проводится бронхоскопия с забором бронхо-альвеолярного лаважа, которая является инвазивной и тяжело переносится пациентами [9]. Каждый из методов диагностики требует определенной подготовки. Поэтому сегодня большое внимание уделяется разработке более простых и неинвазивных методик. Таким является анализ выдыхаемого человеком воздуха.

Окислительный стресс и антиоксидантный дисбаланс играют важную роль в патогенезе ХОБЛ. Продукты перекисного окисления липидов, а именно альдегиды, могут стать маркерами оксидант-индуцированного повреждения легких [1]. Corradi M. и соавт. изучили содержание альдегидов, в частности малонового диальдегида, гексаналя, гептаналя и нонаналя в КВВ у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ, а также у курящих и некурящих здоровых респондентов. Повышение малонового диальдегида, гексаналя и гептаналя было отмечено в КВВ пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими, тогда как, по сравнению с КВВ здоровых курильщиков у больных ХОБЛ была повышена только концентрация малонового диальдегида. Концентрация этого вещества была повышена у здоровых курильщиков по сравнению со здоровыми некурящими субъектами [1, 12, 15]. Определение концентрации альдегидов в КВВ можно применять в диагностике окислительного стресса и оценке эффективности применения антиоксидантных лекарственных средств [12].

Montuschi P. и соавт. показали, что значения 8-изопростана у пациентов с ХОБЛ, как курящих, так и некурящих, в 1,8 раза выше чем, у здоровых курильщиков. У некурящих здоровых концентрация данного соединения в 2,2 раза ниже, чем у здоровых курильщиков. Представленные данные свидетельствуют о том, что измерение концентрации 8-изопростана в КВВ может быть еще одним маркером окислительного стресса при ХОБЛ [19].

Paredi P. и соавт. установили, что у пациентов с ХОБЛ, не получавших лечение гормональными препаратами, отмечен более высокий уровень этана в выдыхаемом воздухе, чем у тех, кто принимал как ингаляционные, так и пероральные кортикостероиды. Авторами исследования была выявлена корреляция между уровнем этана в выдыхаемом воздухе больных ХОБЛ и ОФВ1. Результаты исследования могут стать дополнением применяемому

для мониторинга окислительного стресса при ХОБЛ анализу СО и NO [20].

Важными этиологическими факторами развития ХОБЛ являются курение и работа на вредных производствах. По данным Corradi M. и Mutti A., у пациентов с ХОБЛ и большим стажем курения отмечаются более высокие уровни токсичных элементов, содержащихся в сигаретах, например свинца, кадмия и алюминия, по сравнению с некурящими. Эти вещества могут дать количественную оценку накопления токсичных элементов в тканях-мишенях [11]. В ряде исследований была показана связь между воздействием кадмия и развитием эмфиземы. Определение токсичных металлов в КВВ у больных ХОБЛ может иметь отношение к пониманию патогенеза заболевания [3, 14], а также служить методом оценки долговременного влияния табачного дыма на человека.

Принято считать, что определение NO в выдыхаемом воздухе применяется для диагностики и мониторинга бронхиальной астмы, но NO может использовать как маркер нестабильности состояния у пациентов с ХОБЛ. Результаты ряда проведенных исследований показали, что концентрация NO в выдыхаемом воздухе больных ХОБЛ вне обострения ниже, чем у курящих и некурящих астматиков. Пациенты с нестабильной ХОБЛ имеют более высокую концентрацию NO в КВВ, чем курящие или некурящие пациенты со стабильным течением ХОБЛ [10, 17, 23].

Подтверждением того, что метаболиты NO играют важную роль в воспалительном процессе при ХОБЛ, является то, что уровень нитритов и нитрозотиола повышен в КВВ у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками. Для больных ХОБЛ выявлена обратная корреляция между значением ОФВ1 и уровнем нитротирозина в отличие от пациентов с бронхиальной астмой [3].

Van Berkel J.B.N. и соавт. удалось выделить 6 летучих органических соединений (ЛОС), на основании обнаружения, которых в выдыхаемом воздухе обследуемых в 92 % случаев удается диагностировать ХОБЛ [22].

Результаты исследования Bessa V. подтвердили, что выдыхаемый воздух больных ХОБЛ отличается от выдыхаемого воздуха здоровых людей по составу летучих соединений [7]. Для анализа выдыхаемого воздуха был использован метод спектрометрии ионной подвижности, тогда как Van Berkel J.B.N. применял методы газовой хроматографии и масс-спектрологии [7, 22].

В ряде исследований было показано, что при ХОБЛ в КВВ увеличивается концентрация LTB<sub>4</sub>. Для лечения ХОБЛ, в том числе, используются антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Э.Х. Анаев предлагает использовать уровень лейкотриенов в

КВВ у больных ХОБЛ для оценки эффективности лечения данными препаратами [3].

Kostikas К и др. выявили достоверную зависимость между уровнем рН КВВ у пациентов с ХОБЛ и степенью нейтрофилии мокроты. Определение рН в динамике можно использовать для оценки степени выраженности воспаления и эффективности проводимого противовоспалительного лечения [2, 16].

Сегодня большое внимание уделяется персонализированной медицине. Проведя исследование НВВ у больных ХОБЛ, методом хромато-масс-спектрометрии и термодесорбционной хромато-масс-спектрометрии, и используя математические методы анализа, Basanta М. И соавт. удалось в 87 % случаев определить группу пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями (более 2х в год), разделить в 74 % случаев больных ХОБЛ на принимающих и не принимающих ингаляционные кортикостероиды (ИГКС), дифференцировать больных ХОБЛ с повышенным числом эозинофилов в мокроте ( $\geq 1$  % и  $\geq 2$  % эозинофилов в мокроте) от больных, у которых не было обнаружено эозинофилов в мокроте [6]. Таким образом, анализ выдыхаемого воздуха может помочь выделить различные фенотипы ХОБЛ и соответственно на основании этого разработать более индивидуальный подход к лечению болезни

Fens N. и др. помимо анализа НВВ с определением в нем ЛОС, параллельно проводили анализ индуцированной мокроты с определением уровней эозинофильного катионного протеина (ЭКБ) и миелопероксидазы, как маркеров активации эозинофилов и нейтрофилов соответственно. С наличием активированных эозинофилов или нейтрофилов в мокроте больных ХОБЛ связаны определенные ЛОС в выдыхаемом воздухе данных пациентов. Fens N. и соавт. смогли идентифицировать лишь некоторые ЛОС. Результаты исследования показали, что анализ выдыхаемого воздуха позволяет идентифицировать тип воспаления при ХОБЛ (нейтрофильное или эозинофильное) [13].

Выделение фенотипа больных ХОБЛ с повышенным количеством эозинофилов в мокроте очень важно, так как, по данным литературы, известно, что такие пациенты лучше отвечают на лечение ИГКС. Следовательно, это позволит проводить более тщательный подбор терапии [8, 18, 21].

Выводы: анализ выдыхаемого воздуха это современный неинвазивный метод диагностики ХОБЛ, который может быть применен, в том числе, для скрининговых обследований. Данный метод позволяет дифференцировать ХОБЛ в группе симптоматических заболеваний, помогает в оценке эффективности лечения и более индивидуальном подборе терапии.

## Список литературы

1. Анаев Э.Х., Анохина Т.Н., Гаджиева М.Э. Биомаркеры конденсата выдыхаемого воздуха при ХОБЛ // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2011. – № 4. – С. 13-18.
2. Анаев Э.Х., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Исследование рН конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях легких // *Пульмонология*. – 2005. – № 5. – С. 75-79.
3. Анаев Э.Х. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха // *Новые лекарства и новости фармакотерапии*. – 2002. – № 2. – С. 9-11.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., ил.
5. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2011. – 567 с.
6. Exhaled volatile organic compounds for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study / Basanta M., Ibrahim B., Dockry R., Douce D., Morris M., Singh D., Woodcock A., Fowler S.J. // *Respiratory Research*. – 2012. – V. 13.
7. Detection of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by ion mobility spectrometry / Bessa V., Darwiche K., Teschler H., Sommerwerck U., Rabis T., Baumbach J.I., Freitag L. // *International Journal for Ion Mobility Spectrometry*. – 2011. – V. 14, № 1. – P. 7-13.
8. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / Brightling C.E., Monteiro W., Ward R., Parker D., Morgan M.D, Wardlaw A.J, Pavord I.D. // *Lancet*. – 2000. – V. 356 (9240). – P. 1480-1485.
9. Analysis of the absorption spectra of gas emission of patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease by laser optoacoustic spectroscopy / Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Kistenev Y.V., Kuzmin D.A., Tuzikov S.A., Yumov E.L // *Proc. SPIE 8699, Saratov Fall Meeting 2012: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XIV; and Laser Physics and Photonics XIV, 86990K* (February 26, 2013).
10. Endogenous nitric oxide in patients with stable COPD: correlates with severity of disease / Clini E., Bianchi L., Pagani M., Ambrosino N. // *Thorax*. – 1998. – V. 53. – P. 881-883.
11. Corradi M. Exhaled breath analysis: from occupational to respiratory medicine // *Acta Biomed.* – 2005. – V.76. – P. 20-29.
12. Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease / Corradi M, Rubinstein I, Andreoli R, Manini P, Caglieri A, Poli D, Alinovi R, Mutti A. // *Am J*

Respir Crit Care Med. – 2003. – V. 167 (10). – P. 1380-1386.

13. Exhaled air molecular profiling in relation to inflammatory subtype and activity in COPD / 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. // European Respiratory Journal. – 2011. – V. 38. No. 6. – P. 1301-1309.

14. Hendrick D. J. Smoking, cadmium, and emphysema // Thorax. – 2004. – V. 59. – P. 184-185.

15. Horváth I. Hunt J., Barnes P. J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions // Eur Respir J. – 2005. – V. 26. – P. 523-548.

16. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology / Hunt J.F., Fang K., Malik R., Snyder A., Malhotra N., Platts-Mills T.A., Gaston B. // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – V. 161, no. 3 (Pt 1). – P. 694-699.

17. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide / Kharitonov S.A., Robbins R.A., Yates D., Keatings V., Barnes P.J. // Am J Respir Crit Care Med. – 1995. – V. 152 (2). – P. 609-612.

18. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment / Leigh R., Pizzichini M.M.M., Morris M.M., Maltais F., Hargreave F.E., Pizzichini E. // European Respiratory Journal. – 2006. – V. 27. № 5. – P. 964-971.

19. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers / Montuschi P., Collins J.V., Ciabattoni G., Lazzeri N., Corradi M., Kharitonov S.A., Barnes P.J. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2000. – Vol. 162, no. 3. – P. 1175-1177.

20. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease / Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D., Ward S., Cramer D., Barnes P.J. // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – V. 162 (2 Pt 1). – P. 369-373.

21. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial / 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. // European Respiratory Journal. – 2007. – V. 29. № 5. – P. 906-913.

22. A profile of volatile organic compounds in breath discriminates COPD patients from controls / 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. // Respiratory Medicine. – 2010. – V. 104. № 4. – P. 557-563.

23. Wenqing Cao, Yixiang Duana Breath Analysis: Potential for Clinical Diagnosis and Exposure

**Рецензенты:**

Агеева Т.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Карзилов А.И., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.