

УДК 621:616-006

ВИКОРИСТАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПІРАТОРНОГО ПОВІТРЯ В ОНКОЛОГІЇ

Зубчук В.І., Якімчук В.С., Шатохіна К.С.

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Для оцінки здоров'я людини в останній час все ширше використовують дані експіраторного повітря, оскільки у ньому містяться леткі та нелеткі сполуки, які можуть бути природними біомаркерами захворювань. Відомо, що легенева патологія є однією з найактуальніших проблем сучасності, тому принципово важливим є створення експрес-діагностики хвороб за допомогою використання дихальної системи людини. В КПІ ім. Ігоря Сікорського запропоновано метод аналізу експіраторного повітря на засадах електрохімічних газочутливих сенсорів: O_2 , NH_3 , CO_2 , NO , NO_2 , H_2S , HF . Дана технологія була реалізована у вигляді програмно-апаратного комплексу (ПАК), який апробовано на базі двох груп досліджуваних осіб: група з патологією легень та контрольна група у віковому діапазоні 53–60 років. Зареєстровані дані сенсорів заносились у загальну базу та оброблені для подальшого аналізу. У двох досліджуваних групах виявлено істотну різницю концентрацій проб експіраторного повітря за значеннями трьох сенсорів: NO , HF , CO_2 .

Ключові слова: електрохімічні сенсори, «електронний ніс», патологія легень, експрес-діагностика.

Постановка проблеми. Легенева захворюваність, зокрема, легенева онкологія, є однією з найактуальніших проблем сучасності. Тому важливим є створення методу експрес-діагностики стану людини, який дозволить запобігти розвитку патологічної форми хвороби. Останнім часом набуває розповсюдження вивчення газообміну людини, в тому числі аналізу хімічного складу повітря, що видихається, для діагностики функціонального стану організму. Встановлено, що в експіраторному повітрі міститься більше 600 летких і нелетких сполук. Близько 20-ти з них найбільш чутливі до зміни функціонального здоров'я і вже сьогодні можуть бути природними біомаркерами деяких захворювань. Разом з тим, наявність цих сполук важко визначити не в лабораторних умовах.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Найбільша діагностична значимість аналізу експіраторного повітря відзначена при захворюваннях органів дихання. При деяких нозологічних формах аналіз експіраторного повітря дозволяє виявити патологію на тій стадії розвитку, коли інші методи діагностики малочутливі та неінформативні. З фізичної точки зору експіраторне повітря являє собою аерозоль, що складається з газоподібного середовища і зважених в ній рідких частинок [1]. Водяна пара служить переносниками багатьох летучих і нелетучих сполук за допомогою розчинення молекул (відповідно до коефіцієнтів розчинення) і утворення нових хімічних речовин у середині аерозольної частинки [2].

Таким чином, діагностичні можливості дослідження експіраторного повітря базуються на гіпотезі, що зміни концентрації хімічних речовин в експіраторному повітрі, сироватці крові, легеневої тканини і бронхоальвеолярної рідини однонаправлені [3].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Враховуючи важливість діагностування патології легень, на даний час існує дуже мало методів визначення хвороби на ранніх стадіях. Але більшість засобів діагностики є інвазивними, що накладає додатковий фактор небезпеки. Серед них: небезпека інфікування, нездатність виявити патологію на ранніх стадіях та велика вартість обстеження.

Рішенням може стати неінвазивна технологія обстеження на засадах аналізу експіраторного повітря. Така система повинна відповідати набору певних вимог, таких як: швидкість, об'єктивність, оперативність, дешевизна, висока чутливість і відсутність впливу на обстежуваного. Саме такий набір характеристик притаманний пристроям типу «Електронний ніс».

Формулювання цілей статті. Головна мета даної роботи – розглянути роботу ПАК з використанням газочутливих сенсорів, описати і довести роботу методології виявлення онкологічної патології на засадах аналізу метаболічних параметрів обстежуваних.

Виклад основного матеріалу. Визначення складу експіраторного повітря відноситься до числа найбільш складних аналітичних задач. Можливості методів, застосовуваних для аналітичних досліджень, обумовлені сукупністю цілого ряду характеристик. Найбільш важливими з них є концентраційна чутливість, точність і швидкість аналізу, які в основному визначаються використанням фізичного принципу детектування речовини. Крім того, суттєвими є необхідний для аналізу об'єм газової проби, селективність аналізу, необхідність попереднього збагачення і розділення, специфіка відбору проби, необхідність не руйнування об'єкта в процесі аналізу.

У зв'язку з цим, лише деякі фізико-хімічні методи визначення концентрації газоподібних речовин знайшли застосування в цій галузі досліджень. Серед них газова хроматографія, мас-спектрометрія, поєднана з газохроматографічним розподілом, УФ-хемолюмінесценція і ІЧ-спектроскопія, електрохімічні сенсори. Останні застосовуються для реєстрації неорганічних газоподібних сполук типу O_2 , CO , CO_2 , NO , NO_2 , H_2S , SO_2 , HCN , HCl , Cl_2 і використовуються для досліджень, що вимагають компактності та автономного живлення. Саме цей тип датчиків застосовується у селективному газоаналізаторі, що був розроблений у КПІ ім. Ігоря Сікорського.

Селективний газоаналізатор типу «Електронний ніс» (ЕН) – це мультисенсорна система розпізнавання компонентів газових сумішей, які знаходяться у повітрі, що видихається людиною.

Він реєструє концентрації газових компонентів експираторного повітря, відображає динаміку змін сигналів у режимі реального часу і зберігає всю інформацію в базі даних [4]. В загальному вигляді селективний газоаналізатор (рис. 1) є програмно-апаратним комплексом [5].



Рис. 1. Загальний вигляд ПАК:

1. Контейнер з пробую (повітря людини, що вдихається або видихається); 2. Вологопоглинач, розроблений спеціально для цього набору датчиків (один з хімічних сенсорів негативно реагує на вологу/конденсат, який збирається в результаті забору проби); 3. Набір селективних сенсорів;
4. Пробовідбірник – в середині знаходиться поршень, за допомогою якого забирається проба для аналізу;
5. Блок вимірювальних підсилювачів сигналів дво- і трьохелектродних сенсорів;
6. Аналого-цифровий перетворювач;
7. Персональний комп'ютер з програмою візуалізації сигналів датчиків і базою даних

Джерело: [6]

На функціональній схемі (рис. 2) відображений набір селективних сенсорів (С1...Сn), що через підсилювачі (П1...Пn), програмно керований аналоговий мультиплексор і аналого-цифровий перетворювач (АЦП) підключаються до комп'ютера для реєстрації та відображення результатів вимірювання, формування бази даних з результатів вимірів і супровідної інформації.

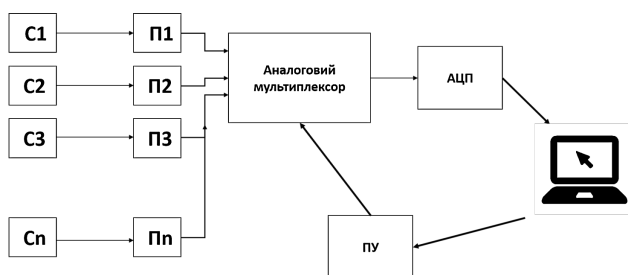


Рис. 2. Функціональна схема селективного газоаналізатора

Джерело: [6]

Використані у пристрої сенсори розроблені на кафедрі технології електрохімічних виробництв хіміко-технологічного факультету КПІ ім. І. Сікорського. В їх основі лежить електрохімічна система із твердим протон провідним і матричним електролітами [7]. Сенсори характеризуються малим часом відгуку (від 10 до 40 секунд) та високою роздільною здатністю. Чутливість таких сенсорів істотно відрізняється для різних типів газів і має порядок $K = (0.001...1)$ мкА/ppm.

При цьому у характеристиках сенсорів відзначається існування деякого фоновому струму I_{ϕ} при нульовій концентрації відповідного газового компонента в пробі, причому фоновий струм I_{ϕ} залежить від температури навколишнього середовища, вологості і змінюється в процесі старіння сенсора. У зв'язку з цим на електронний підсилювач, що використовуються у ПАК, накладаються певні вимоги.

Оскільки фоновий струм сенсора вносить методологічну похибку досліджень, при вимірюванні асимптотичного значення струму сенсора використовується метод обчислення I_x без впливу фоновому струму I_{ϕ} [7]. А саме: вимірювання і реєстрація процесу зміни струму сенсора у часі відбувається згідно виразу (1):

$$I(t) = I_x - (I_x - I_{\phi}) \exp(-t/\tau_s), \quad (1)$$

де τ_s – стала, яка визначає швидкість реагування s-го сенсора на відповідний газовий компонент.

При наявності хоча б двох значень струму I_1, I_2 у моменти часу t_1, t_2 асимптотичний показник сенсору може бути визначений за допомогою виразу (2):

$$I_x = \frac{I_2 - I_1 \exp\left[\frac{t_1 - t_2}{\tau_s}\right]}{1 - \exp\left[\frac{t_1 - t_2}{\tau_s}\right]} \quad (2)$$

Таким чином, величина I_x не залежить від фоновому струму I_{ϕ} . Завдяки цьому пристрій ЕН може працювати в умовах зміни параметрів оточуючого середовища, не потребує попереднього калібрування та компенсаційних налаштувань підсилювачів.

Обчислення значення I_x реалізовано у середовищі LabVIEW. Створене програмне забезпечення в середовищі графічного програмування LabView дозволяє автоматизувати збір експериментальних даних, які надходять від газоаналітичного ПАК [8]. Таким чином, зняті виміри надходять до комп'ютера дослідника та після введення додаткової інформації фіксуються в розробленій базі даних, дотримуючись цілісності, доступності й достовірності збереженої інформації.

Описана методика апробована на 2 групах досліджуваних: група пацієнтів з Національного інституту раку з патологією легень, яка складала 20 осіб та контрольної групи – 11 осіб з КПІ ім. Ігоря Сікорського.

Відбір проб експираторного повітря відбувався у кабінеті первинного обстеження пацієнтів на базі Національного інституту раку. Для дослідження відбиралися пацієнти з патологією легень (4 пацієнта – із підтвердженим діагнозом «рак легень», 14 пацієнтів – із попереднім діагнозом «рак легень», 2 пацієнта – рак молочної залози із метастазами у легенях). Після загального обстеження, досліджуваним було запропоновано видихнути повітря у пакет через гумову трубку. Повітря, що видихнули пацієнти, є пробую для подальшого аналізу. Надалі пакет з пробую приєднувався до пробовідбірника ПАК.

При закачуванні до пробовідбірника повітря проходило через набір селективних сенсорів: $O_2, NH_3, CO_2, NO, NO_2, H_2S, HF$. У системі протягом 60 секунд проводився аналіз проби, після чого відгуки сенсорів записувались до бази даних. Також до бази даних реєструвалась наступна ін-

Таблиця 1

Порівняння рівнів експіраторного повітря пацієнтів в групах «Здорові» і «Хворі»

Показник	Хворі		Здорові		Значимість	Різниця середніх
	Середнє	Ст. відхилення	Середнє	Ст. відхилення		
O ₂	0,051	1,073	-0,088	0,902	0,722	11,557
NO ₂	-0,089	0,773	0,154	1,335	0,53	-0,695
NH ₃	-0,204	1,019	0,352	0,902	0,145	-0,776
NO	-0,403	0,752	0,696	1,020	0,002	-2,206
HF	-0,487	0,763	0,841	0,790	0	-5,086
H ₂ S	-0,039	0,942	0,067	1,139	0,784	-0,066
CO ₂	-0,401	0,709	0,693	1,077	0,002	-4,361

Джерело: розробка авторами

формація: стать, вік, вага, наявність симптомів, наявність інших хвороб.

Отримані експериментальні дані були оброблені в пакеті IBM SPSS Statistics 22.0. Після аналізу даних на нормальність розподілу, шукали кореляцію між показниками повітря, що видихається, у відібраних групах пацієнтів. Обробка даних проведена за допомогою критерію Стьюдента. Результати представлені у табл. 1.

У графі «Показник» представлені 7 датчиків амперометричного типу, які використовувались для аналізу експіраторного повітря: O₂, NH₃, CO₂, NO, NO₂, H₂S, HF. Середнє – це середні значення сигналу датчика по групі. По значущості розрахована різниця відгуків сенсорів.

За результатом використання критерію Стьюдента підтверджується нульова гіпотеза про існування відмінностей між пробами експіраторного повітря для хворих і здорових пацієнтів для наступних датчиків CO₂ (p=0,002), NO (p=0,002), HF (p=0), що підтверджує можливість виявлення

онкологічних захворювань легень за даними аналізу експіраторного повітря обстежуваних.

Висновки і пропозиції. Леткі і нелеткі сполуки, що містяться в експіраторному повітрі, можуть стати природними біомаркерами більшості хвороб, враховуючи і легеневу онкологію. Тому неінвазивне дослідження на основі газочутливих сенсорів може стати перспективним методом діагностики легеневих патологій. Однією з таких систем є пристрій типу «Електронний ніс», який складається з набору селективних амперометричних сенсорів: O₂, NH₃, CO₂, NO, NO₂, H₂S, HF.

Дослідження проводились на 2 групах: група пацієнтів Національного інституту раку з легеневиими патологіями (рак легень) та контрольна група з КПП ім. Ігоря Сікорського, середній вік досліджуваних складає 53-60 років. Після статистичної обробки була підтверджена гіпотеза про існування відмінності між хворими і здоровими особами для деяких газових компонентів експіраторного повітря людини (CO₂, NO, HF).

Список літератури:

1. Mc. Fadden E.R. Respiratory heat and water exchange: physiological and clinical implications / E.R. Mc. Fadden // J. Appl. Physiol. – 1983. – № 54. – P. 326-331.
2. Климанов И.А. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта / И.А. Климанов // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 113-119.
3. Dweik R. Exhaled breath analysis: the new frontier in medical testing / R. Dweik, A. Amann // J. Breath Res. – 2008. – № 2; doi: 10.1088/1752-7163/2/3/030301.
4. Якимчук В.С. Диагностика состояния больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с помощью показателей газообмена / Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2013. – № 1/9(61). – С. 44-48.
5. Щербакова Н.В. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха в диагностике заболеваний / Н.В. Щербакова, П.В. Начаров, Ю.К. Янов // Российская отоларингология. – 2005. – № 4(17). – С. 126-132. – http://scholar.google.com/scholar_host?q=info:178WcfHgA20J
6. Зубчук В.І. Програмно-апаратний комплекс експрес-діагностики на засадах електрохімічних сенсорів / В.І. Зубчук, А.В. Кратік, В.С. Якимчук // Научно-практ. журнал «Биомедицинская инженерия». – 2011. – № 1. – С. 44-49.
7. Чвірук В.П. Електрохімічний моніторинг техногенних середовищ / В.П. Чвірук, С.Г. Поляков, Ю.С. Герасименко. – К: Академперіодика, 2007. – С. 242-245.
8. Якимчук В.С. Концепція методу функціональної діагностики для оцінки стану серцево-судинної системи / Системи обробки інформації. – 2012. – № 8(106). – С. 162-165.

Зубчук В.И., Якимчук В.С., Шатохина К.С.

Национальный технический университет Украины
«Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского»

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКСПИРАТОРНОГО ВОЗДУХА В ОНКОЛОГИИ

Аннотация

Для оценки здоровья человека в последнее время все шире используют данные экспираторного воздуха, поскольку в нем содержатся летучие и нелетучие соединения, которые могут быть природными биомаркерами заболеваний. Известно, что легочные патологии являются одной из самых актуальных проблем современности, поэтому принципиально важно создать экспресс-диагностику болезней посредством использования дыхательной системы человека. В КПИ им. Игоря Сикорского предложен метод анализа экспираторного воздуха на основе электрохимических газочувствительных сенсоров: O_2 , NH_3 , CO_2 , NO , NO_2 , H_2S , HF . Данная технология была реализована в виде программно-аппаратного комплекса (ПАК), который апробирован на базе двух групп испытуемых: группа с патологией легких и контрольная группа в возрастном диапазоне 53-60 лет. Зарегистрированные данные сенсоров занесли в общую базу и были обработаны для последующего анализа. В двух исследуемых группах выявлено существенное различие концентраций проб экспираторного воздуха по значениям трех сенсоров: NO , HF , CO_2 .

Ключевые слова: электрохимические сенсоры, «электронный нос», легочные патологии, экспресс-диагностика.

Zubchuk V.I., Yakymchuk V.S., Shatokhina K.S.

National Technical University of Ukraine
«Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»

USING TECHNOLOGY RESEARCH EXPIRATORY AIR IN ONCOLOGY

Summary

To assess the health lately are increasingly using data expiratory air because it contains volatile and non-volatile compounds that can be natural disease biomarkers. It is known that pulmonary pathology is one of the most pressing problems of our time, so fundamentally important to create rapid diagnosis of disease by using human respiratory system. In Igor Sikorsky Kyiv polytechnic institute offered expiratory air analysis method based on gas sensitive electrochemical sensors: O_2 , NH_3 , CO_2 , NO , NO_2 , H_2S , HF . This technology was implemented as hardware and software, which is approved on the basis of two groups of individuals studied: group with pulmonary pathology and control group in the age range 53-60 years. Registered recorded sensor data in a common database and processed for further analysis. The two study groups revealed a significant difference concentrations of expiratory air samples from the values of the three sensors: NO , HF , CO_2 .

Keywords: electrochemical sensors, the «electronic nose», pulmonary disease, rapid diagnosis.