

Учет влажности пробы выдыхаемого воздуха при детектировании газов-биомаркеров

О.Ю. Никифорова¹, Ю.Н. Пономарев¹, А.И. Карапузиков^{2*}

¹Институт оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН

634021, г. Томск, пл. Академика Зуева, 1

²Институт лазерной физики СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика М.А. Лаврентьева, 13/3

Поступила в редакцию 14.01.2013 г.

Методами численного моделирования оценены погрешности определения концентраций таких газов-биомаркеров, как CH_4 , CO , NH_3 , N_2O , C_2H_6 и H_2S , из спектров поглощения трехкомпонентной газовой смеси, имитирующей выдыхаемый воздух, в области 2–4 мкм по методу дифференциального поглощения. Спектры поглощения были рассчитаны с использованием базы данных HITRAN с разрешением 2 см^{-1} . Исследовано влияние предварительного вычитания спектра поглощения водяного пара из смоделированного спектра смеси газов на погрешность определения концентраций газов-биомаркеров. Концентрация водяного пара в смеси при расчете его вклада в спектр определялась по поглощению, измеренному на фиксированной частоте 3800 см^{-1} .

Ключевые слова: выдыхаемый воздух, лазерный газоанализ, газ-биомаркер, влияние водяного пара; expired air, gas analysis, gaseous biomarker, water vapor.

Введение

В выдыхаемом человеком воздухе содержится около 70% азота, около 16% кислорода, по несколько процентов водяного пара и углекислого газа и небольшие количества других газов [1, 2]. Присутствие перечисленных газов в выдыхаемом воздухе может быть обусловлено их наличием в окружающем атмосферном воздухе или процессами, протекающими в организме человека (эндогенное происхождение). Некоторые из присутствующих в выдыхаемом воздухе газов могут служить маркерами различных заболеваний. К таким маркерам относятся молекулы веществ, концентрации которых могут сильно изменяться при наличии у человека того или иного заболевания. Например, в выдыхаемом воздухе здорового человека содержится $1,5\text{--}3 \text{ млн}^{-1}$ метана [1], но при заболеваниях ЖКТ содержание метана может превосходить 5% [2]. Содержание CO в норме находится на уровне млн^{-1} [3] и увеличивается до 2% при наличии астмы или некоторых инфекционных заболеваний [2].

В области спектра 2–4 мкм имеются линии поглощения таких газов, как CH_4 , CO , NH_3 , N_2O , C_2H_6 , H_2S , представляющих интерес для медицинской диагностики. Параметрические генераторы света (ПГС)

на основе периодической структуры MgO:PPLN излучают в этой спектральной области [4] и могут быть использованы для лазерного анализа состава выдыхаемого воздуха. Однако ширина спектра излучения ПГС составляет несколько обратных сантиметров [5], что значительно превосходит ширину линии поглощения большинства газовых компонентов при атмосферном давлении ($\sim 0,2 \text{ см}^{-1}$). В принципе, для анализа могут быть использованы и нелазерные газоанализаторы [6], также имеющие ширину спектра несколько обратных сантиметров. При таком спектральном разрешении определение концентраций газов по спектрам поглощения проб выдыхаемого воздуха затруднено из-за наличия в этом интервале значительного числа линий поглощения водяного пара, концентрация которого в выдыхаемом воздухе может составлять до 6–7% [1].

Для уменьшения влияния водяного пара можно предварительно осушить анализируемую пробу воздуха. Для этой цели существуют различные методы. Так, в работе [7] удаление влаги происходит путем вымораживания ее в охлаждаемой элементами Пельтье сменной полиэтиленовой трубке, через которую прокачивается проба воздуха. Использование мембранного осушителя фирмы «Perma Pure» (США) позволяет понизить влажность воздуха до уровня относительной влажности порядка 1%. Однако на практике применение подобных методов осушения не дает полного удаления паров воды, требует использования достаточно громоздких устройств, снижает

* Ольга Юрьевна Никифорова (nik@iao.ru); Юрий Николаевич Пономарев (yuron@iao.ru); Александр Иванович Карапузиков (ir@laser.nsc.ru).

реальное быстродействие прибора и в ряде случаев приводит к изменению концентраций других компонентов газовой смеси. В этой связи представляет значительный интерес учет влияния водяного пара на спектры поглощения исследуемых газов аналитическими методами.

В настоящей статье дана оценка погрешности определения концентраций перечисленных выше газов из спектров поглощения трехкомпонентной газовой смеси, имитирующей выдыхаемый воздух (исследуемый газ, 4% H₂O и 2% CO₂), в области 2–4 мкм методом дифференциального поглощения. Спектры поглощения были рассчитаны с использованием базы данных HITRAN [8] с разрешением 2 см⁻¹. Исследовано влияние предварительного вычитания спектра поглощения водяного пара из смоделированного спектра смеси газов на погрешность определения газов-биомаркеров.

1. Моделирование спектров поглощения многокомпонентных газовых смесей

Характерные для выдыхаемого воздуха концентрации газов, поглощающих оптическое излучение в спектральном диапазоне 2–4 мкм, параметры линий которых имеются в атласе HITRAN, приведены в таблице.

Видно, что концентрации газов в пробах выдыхаемого воздуха могут изменяться в широких пределах. В атласе HITRAN имеются также параметры спектральных линий NO₂ и SO₂, поглощающих в спектральном диапазоне 2–4 мкм. Присутствие этих газов в выдыхаемом воздухе тоже может представлять интерес для медицинской диагностики, однако мы не нашли в литературе возможных значений концентраций этих газов в выдыхаемом воздухе.

Концентрации некоторых веществ, характерные для выдыхаемого воздуха

| Вещество | Химическая формула | Концентрация в выдыхаемом воздухе | Примечание | Литература | |
|-------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------|------|
| Углекислый газ | CO ₂ | 2,8% | норма | [9] | |
| | | 3% | | [1] | |
| | | 4% | | [2] | |
| | | 6% | | [10] | |
| Водяной пар | H ₂ O | 2% | норма | [9] | |
| | | 6,5% | норма | [1] | |
| Метан | CH ₄ | 1,5–3 млн ⁻¹ | норма | [1] | |
| | | 3–8 млн ⁻¹ | | [11] | |
| | | 10,2 млн ⁻¹ | | эндогенный прирост | [10] |
| | | > 5% | | расстройства ЖКТ | [2] |
| Моноксид углерода | CO | 0,1–10 млн ⁻¹ | эндогенный прирост | [3] | |
| | | 1,02 млн ⁻¹ | | [10] | |
| | | 0,4–1,3 млн ⁻¹ | | некурящие | [11] |
| | | 2–20 млн ⁻¹ | | курящие | [11] |
| | | > 2% | анемии, астма, инфекции | [2] | |
| Закись азота | N ₂ O | 0,14 млн ⁻¹ | эндогенный прирост | [10] | |
| Аммиак | NH ₃ | 1–200 млрд ⁻¹ | эндогенное уменьшение | [3] | |
| | | 0,016 млн ⁻¹ | | [10] | |
| | | 100–150 млрд ⁻¹ | | норма | [1] |
| | | 0,1–3 млн ⁻¹ | | [11] | |
| | | 0,2–1,8 млн ⁻¹ | | в течение суток | [12] |
| | | > 1% | патологии печени, почек, рак легкого | [2] | |
| Этан | C ₂ H ₆ | 0–12 млрд ⁻¹ | | [11] | |
| Сероводород | H ₂ S | 0–8 млрд ⁻¹ | норма | [13] | |
| | | 0 | норма, халитоз (выдох носом) | [14] | |
| | | 2–140 млрд ⁻¹ | халитоз (выдох из ротовой полости) | [14] | |
| | | 0,7 млн ⁻¹ | эндокринная патология | [13] | |
| | | 1 млн ⁻¹ | ЛОР, ЖКТ-патология | [13] | |

По данным атласа HITRAN были рассчитаны спектры поглощения в диапазоне $2300\text{--}4500\text{ см}^{-1}$ для газовых компонентов, которые могут присутствовать в анализируемых пробах воздуха. Расчеты были выполнены для спектрального разрешения 2 см^{-1} и гауссовского контура линии излучения без учета влияния шума измерений.

В окне прозрачности 4 мкм (2500 см^{-1}) значительный вклад в поглощение смеси газов может вносить континуальное поглощение водяного пара [15]. На рис. 1 представлены спектры поглощения углекислого газа и водяного пара в области $2,2\text{--}4,3\text{ мкм}$ с разрешением 2 см^{-1} , рассчитанные по данным атласа HITRAN [8], и континуальное поглощение водяного пара [16, 17].

Видно, что при анализе спектра поглощения в диапазонах $2400\text{--}2600$ и $4300\text{--}4500\text{ см}^{-1}$ необходимо учитывать вклад континуального поглощения H_2O .

Спектры поглощения трехкомпонентных смесей, в состав которых наряду с водяным паром и углекислым газом ($4\% \text{H}_2\text{O}$ и $2\% \text{CO}_2$, что приблизительно соответствует концентрации этих газов в выдыхаемом воздухе) входят метан, угарный газ или аммиак с концентрациями в несколько процентов, приведены на рис. 2.

Спектры поглощения N_2O , SO_2 , NO_2 , C_2H_6 и H_2S с концентрацией 1 млн^{-1} , а также спектр поглощения смеси $4\% \text{H}_2\text{O}$ и $2\% \text{CO}_2$ с учетом континуального поглощения водяного пара и без него представлены на рис. 3.

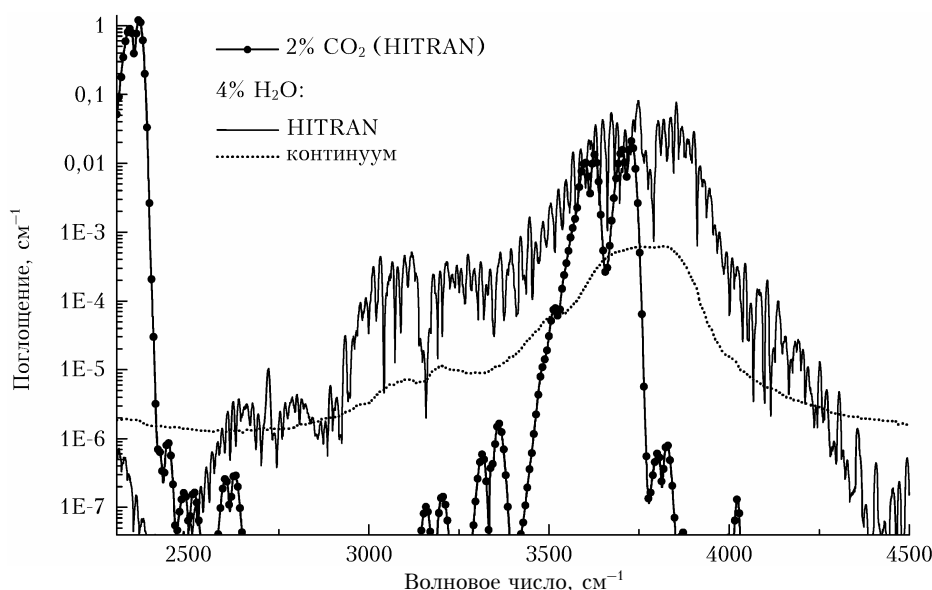


Рис. 1. Спектры поглощения CO_2 и H_2O в области $2,2\text{--}4,3\text{ мкм}$ с разрешением 2 см^{-1} , рассчитанные по данным атласа HITRAN, а также спектр континуального поглощения водяного пара

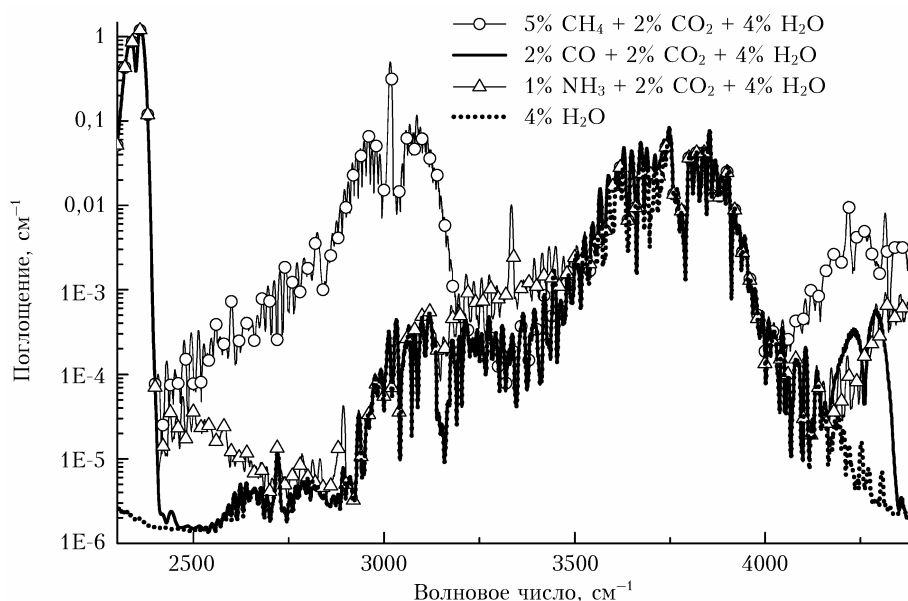


Рис. 2. Спектры поглощения трехкомпонентных смесей, содержащих $4\% \text{H}_2\text{O}$, $2\% \text{CO}_2$ и один из газов-маркеров. Разрешение 2 см^{-1}

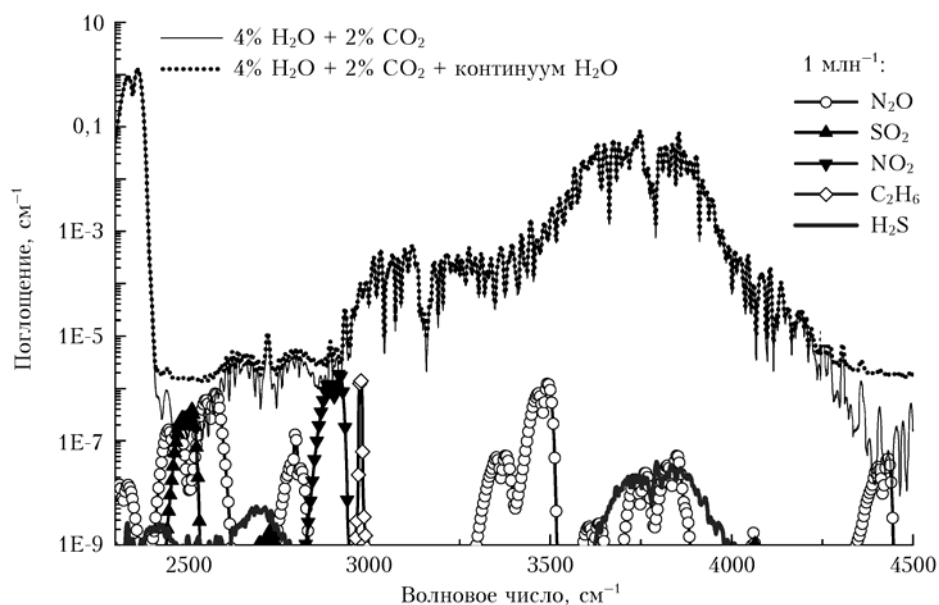


Рис. 3. Спектры поглощения N_2O , SO_2 , NO_2 , C_2H_6 и H_2S с концентрацией 1 млн^{-1} и спектр поглощения смеси 4% H_2O и 2% CO_2 . Разрешение 2 см^{-1}

Из рис. 2 и 3 видно, что для целей детектирования метана или аммиака в принципе можно не учитывать континуальное поглощение водяного пара, так как участки спектра, где поглощение этими газами максимально, приходится на область частот $3000\text{--}4500 \text{ см}^{-1}$, в которой поглощение спектральными линиями H_2O значительно превосходит вклад континуального поглощения. Напротив, при анализе таких компонентов, как N_2O , NO_2 , SO_2 , вклад континуального поглощения может значительно превосходить поглощение спектральными линиями H_2O , рассчитанное по данным атласа HITRAN. Учет континуального поглощения необходим также для детектирования концентраций CO на уровне единиц млн^{-1} .

2. Определение концентраций газов-биомаркеров

При анализе спектров поглощения газовых смесей в диапазоне $2\text{--}4 \text{ мкм}$ существенное мешающее влияние может быть обусловлено поглощением водяного пара. Если концентрация водяного пара в смеси составляет, как в случае с выдыхаемым воздухом, несколько процентов, это приводит к увеличению минимальных обнаруживаемых концентраций газов, поглощающих в этом спектральном диапазоне.

Чтобы уменьшить мешающее влияние поглощения H_2O , на первом этапе анализа спектра была определена концентрация водяного пара в смеси. Концентрация водяного пара определялась по одноволновой методике как отношение величины поглощения смеси в спектральном канале в области 3800 см^{-1} к поглощению, соответствующему выбранной заранее известной концентрации водяного пара в этом же спектральном канале. Затем спектр поглощения водяного пара, соответствующий найденной концен-

трации H_2O в смеси, вычитался из анализируемого спектра поглощения. После этого методом дифференциального поглощения была определена концентрация газа-биомаркера.

Этим методом были оценены погрешности определения концентраций CH_4 , CO , NH_3 , N_2O , C_2H_6 и H_2S из синтезированных спектров поглощения трехкомпонентной газовой смеси, имитирующей выдыхаемый воздух (4% H_2O , 2% CO_2 и газ-маркер), в области $2\text{--}4 \text{ мкм}$. Спектры поглощения были рассчитаны с использованием базы данных HITRAN с разрешением 2 см^{-1} и с учетом континуального поглощения водяного пара. Исследовано влияние предварительного вычитания спектра поглощения водяного пара из смоделированного спектра смеси газов на погрешность определения газов-биомаркеров.

На рис. 4 представлены результаты определения концентрации перечисленных выше газов из модельных спектров без предварительного вычитания вклада H_2O , с предварительным вычитанием поглощения линиями H_2O , рассчитанного с использованием параметров линий из атласа HITRAN [8], и с предварительным вычитанием как поглощения H_2O в соответствии с HITRAN, так и континуального поглощения H_2O [16, 17].

Из рис. 4 видно, что предварительное вычитание вклада водяного пара в суммарный спектр поглощения позволяет значительно снизить предельно обнаруживаемую концентрацию газа-маркера, как минимум в несколько раз. Особенно это существенно при определении концентраций NH_3 и C_2H_6 , так как предел обнаружения при этом снижается более чем в 100 раз. Следует отметить, что даже при предварительном вычитании поглощения водяного пара минимальная обнаруживаемая концентрация H_2S превосходит 100 млн^{-1} , т.е. фактически нет возможности детектировать этот компонент по спектру поглощения в диапазоне $2300\text{--}4500 \text{ см}^{-1}$.

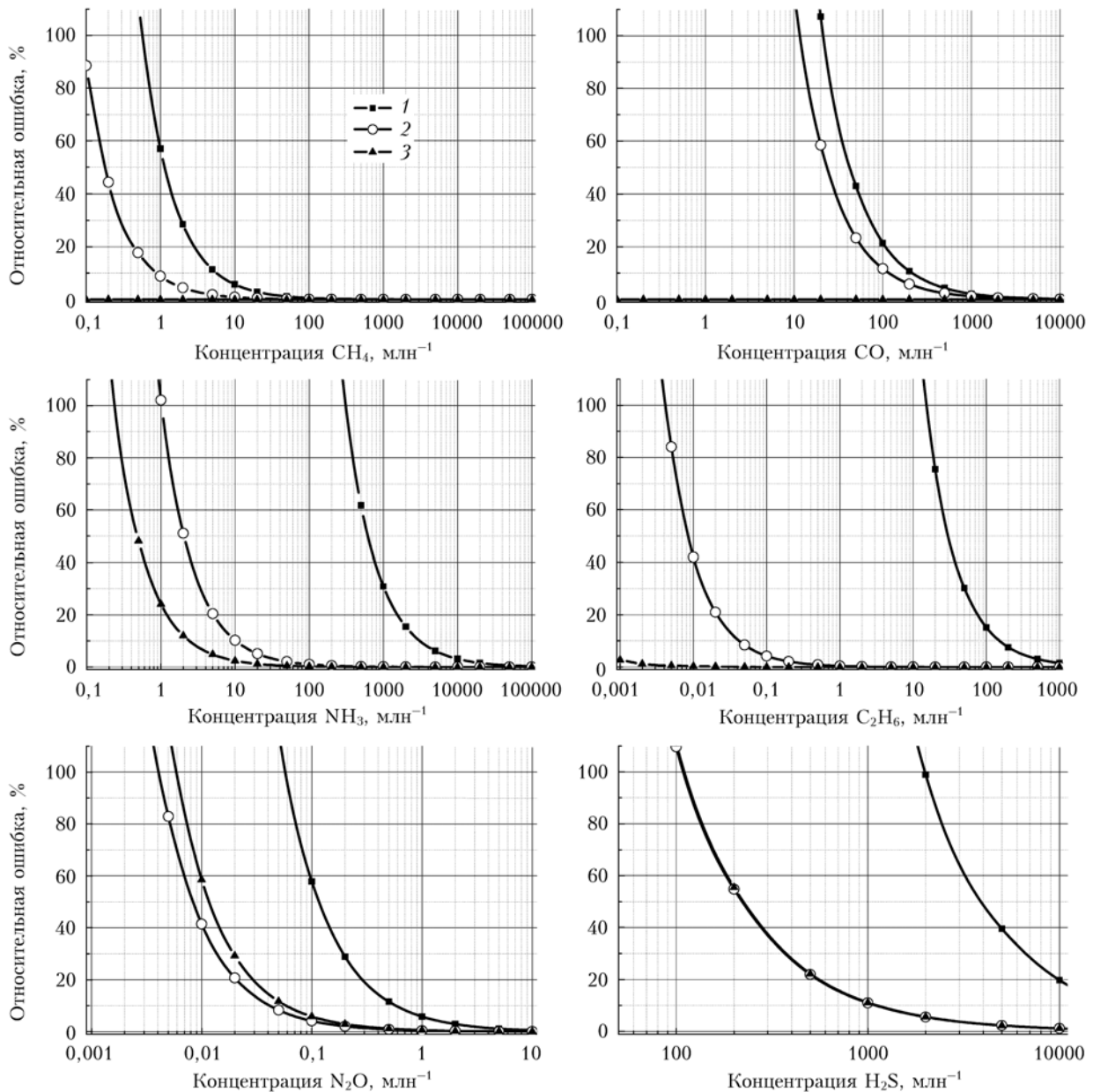


Рис. 4. Относительная погрешность определения концентрации газа-биомаркера из модельного спектра поглощения трехкомпонентной смеси «газ-биомаркер + 4% H₂O + 2% CO₂»: 1 – без предварительного вычитания вклада H₂O; 2 – с предварительным вычитанием поглощения линиями H₂O, рассчитанного с использованием параметров линий из атласа HITRAN [8]; 3 – с предварительным вычитанием как поглощения H₂O в соответствии с HITRAN, так и континуального поглощения H₂O [16, 17]

Заклучение

Результаты проведенных расчетов показали, что предварительное определение концентрации водяного пара и учет его влияния позволяют снизить минимальные обнаруживаемые концентрации CH₄, CO, NH₃, N₂O, C₂H₆ и H₂S в трехкомпонентных смесях, имитирующих выдыхаемый воздух.

Учет влияния влажности пробы выдыхаемого воздуха позволяет определить концентрации таких газов, как CH₄ и NH₃, на уровне млн⁻¹, N₂O и C₂H₆ – на уровне десятков млрд⁻¹, что соответствует ожидаемым концентрациям этих газов в выдыхаемом воз-

духе, однако для определения концентрации CO на уровне млн⁻¹ необходимо учитывать также вклад континуального поглощения водяного пара.

Авторы благодарят ООО «Специальные технологии» за поддержку исследований.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке государственного контракта № 16.522.11.2001, в рамках проекта П.11.2.4 Программы П.11.2 СО РАН.

1. Бинги В.Н., Степанов Е.В., Чучалин А.Г., Миляев В.А., Москаленко К.Л., Шулагин Ю.А., Янгуразова Л.Р. Высокочувствительный анализ NO, NH₃ и CH₄ в выдыхаемом

- мом воздухе с помощью перестраиваемых диодных лазеров // Труды ИОФАН. 2005. Т. 61. С. 189–210.
2. Лукаш С.И. Проблемы диагностики некоторых заболеваний по выдыхаемому воздуху // Комп'ютерні засоби, мережі та системи. 2010. № 9. С. 62–71.
 3. Степанов Е.В., Миляев В.А. Применение перестраиваемых диодных лазеров для высокочувствительного анализа газообразных биомаркеров в выдыхаемом воздухе // Квант. электрон. 2002. Т. 32, № 11. С. 987–992.
 4. Колкер Д.Б., Пустовалова Р.В., Старикова М.К., Карпузикив А.И., Карпузикив А.А., Кузнецов О.М., Кистенев Ю.В. Параметрический генератор в области 2,4–4,3 мкм с накачкой малогабаритным наносекундным Nd:YAG-лазером // Оптика атмосфер. и океана. 2011. Т. 24, № 10. С. 910–914.
 5. Watson M.A., O'Connor M.V., Shepherd D.P., Hanna D.C. Synchronously pumped CdSe optical parametric oscillator in the 9–10 μm region // Opt. Lett. 2003. V. 28, N 20. С. 1957–1959.
 6. Осинев К.Ю., Капитанов В.А. Моделирование оптико-акустического анализатора SF₆ в атмосферном воздухе с частотной модуляцией излучения теплового источника // Оптика атмосфер. и океана. 2012. Т. 25, № 9. С. 810–814.
 7. Кистенев Ю.В., Куряк А.Н., Макогон М.М., Пономарев Ю.Н. Система осушения газовых проб для лазерных газоанализаторов // Оптика атмосфер. и океана. 2011. Т. 24, № 9. С. 832–835.
 8. Rothman L.S., Jacquemart D., Barbe A., Chris Benner D., Birk M., Brown L.R., Carleer M.R., Chackerian C., Jr., Chance K., Dana V., Devi V.M., Flaud J.-M., Gamache R.R., Goldman A., Hartmann J.-M., Jucks K.W., Maki A.G., Mandin J.-Y., Massie S.T., Orphal J., Perrin A., Rinsland C.P., Smith M.A.H., Tennyson J., Tolchenov R.N., Toth R.A., Vander Auwera J., Varanasi P., Wagner G. The HITRAN 2004 Molecular Spectroscopic Database // J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer. 2005. V. 96, N 2. P. 139–204.
 9. Stamy K., Vaittinen O., Jaakola J., Guss J., Metsälä M., Johanson G., Halonen L. Background levels of hydrogen cyanide in human breath measured by infrared cavity ring down spectroscopy // Biomarkers. 2009. V. 14, N 5. P. 285–291.
 10. URL: <http://www.infraredanalysisinc.com/tc.htm>
 11. Wang Ch., Sahay P. Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits // Sensors. 2009. V. 9, N 10. P. 8230–8262. doi: 10.3390/s91008230.
 12. Smith D., Spanel P., Davies S. Trace gases in breath of healthy volunteers when fasting and after a protein-calorie meal: a preliminary study // J. Appl. Physiol. 1999. V. 87, N 5. P. 1584–1588.
 13. Бахмутов Д.Н., Федоров И.Г., Янушевич О.О. Проявление халитоза при различных соматических заболеваниях // <http://freshsmell.ru/Proyavlenie-xalitoza-pri-razlichnix-somaticheskix-zabolevaniyax.html>
 14. Tanagerman A., Winkel E.G. Intra- and extra-oral halitosis: finding of a new form of extra-oral blood-borne halitosis caused by dimethyl sulphide // J. Clinical Periodontol. 2007. V. 34, N 9. P. 748–755.
 15. Ptashnik I.V., Shine K.P., Vigin A.A. Water vapour self-continuum and water dimers. 1. Analysis of recent work // J. Quant. Spectrosc. and Radiat. Transfer. 2011. V. 112, N 8. P. 1286–1303.
 16. Ptashnik I.V., McPheat R.A., Shine K.P., Smith K.M., Williams R.G. Water vapor self-continuum absorption in near-infrared windows derived from laboratory measurements // J. Geophys. Res. 2011. V. 116. P. D16305.
 17. Ptashnik I.V., McPheat R.A., Shine K.P., Smith K.M., Williams R.G. Water vapour foreign continuum absorption in near-infrared windows from laboratory measurements // Phil. Trans. Roy. Soc. A. 2012. V. 370. P. 2557–2577.

O.Yu. Nikiiforova, Yu.N. Ponomarev, A.I. Karapuzikov. Accounting for the humidity of expired air when retrieving gaseous biomarkers.

In this work we use numerical simulation to estimate possible errors of the differential-absorption retrieval of concentrations of such gaseous biomarkers as CH₄, CO, NH₃, N₂O, C₂H₆, and H₂S from the three-component gas mixture absorption spectra in the 2–4 μm spectral region. The gas mixture is supposed to simulate an expired air. The absorption spectra were calculated with a resolution of 2 cm^{-1} using the HITRAN database. The impact of subtraction of the water vapor absorption from the simulated spectra on the error in retrieved concentrations of the gases-biomarkers was studied. The water vapor concentration in the mixture was determined from absorption at 3800 cm^{-1} .