

17-ый ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР ПО ДИОДНОЙ ЛАЗЕРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
им. А.М.Прохорова (ДЛС-17)

Многоканальный ДЛ спектроанализатор для скрининговой диагностики выдыхаемого воздуха

Д.М. Авакян², В.Я. Заславский¹, **А.А. Карабиненко²**,
А.И. Надеждинский¹, Я.Я. Понуровский¹, И.П. Попов¹,
В.М. Семенов¹, Д.Б. Ставровский¹, Ю.П. Шаповалов¹.

¹ ИОФ РАН им. А.М. Прохорова, г.Москва.

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г.Москва.

28 марта 2012

Применение многоканальных ДЛС-систем

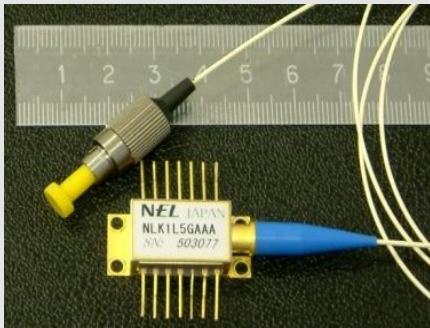
- Мониторинг атмосферы (CH_4 , CO_2 , CO , изотопомеры H_2O)
- Экологический мониторинг (CO_2 , CO , NH_3 , H_2S)
- Контроль процесса получения высокочистых гидридов (H_2O , CO_2 , NH_3 , H_2S , C_2H_4 , C_2H_2 , CH_4)
- Исследования атмосфер других планет (CO_2 , CO , CH_4 , H_2O , H_2S и их изотопомеры)
- **Медицинская диагностика (...)**

Диагностическая значимость компонентов выдыхаемого воздуха регистрируемых методами ДЛС

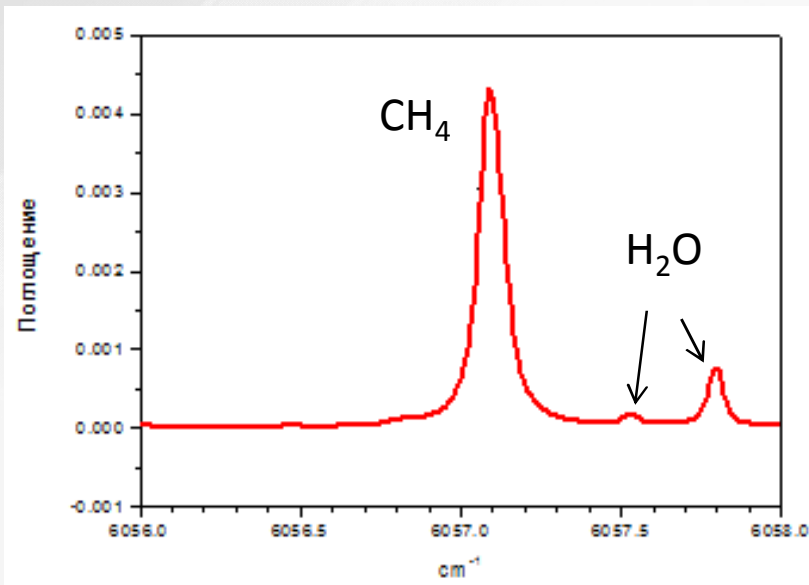
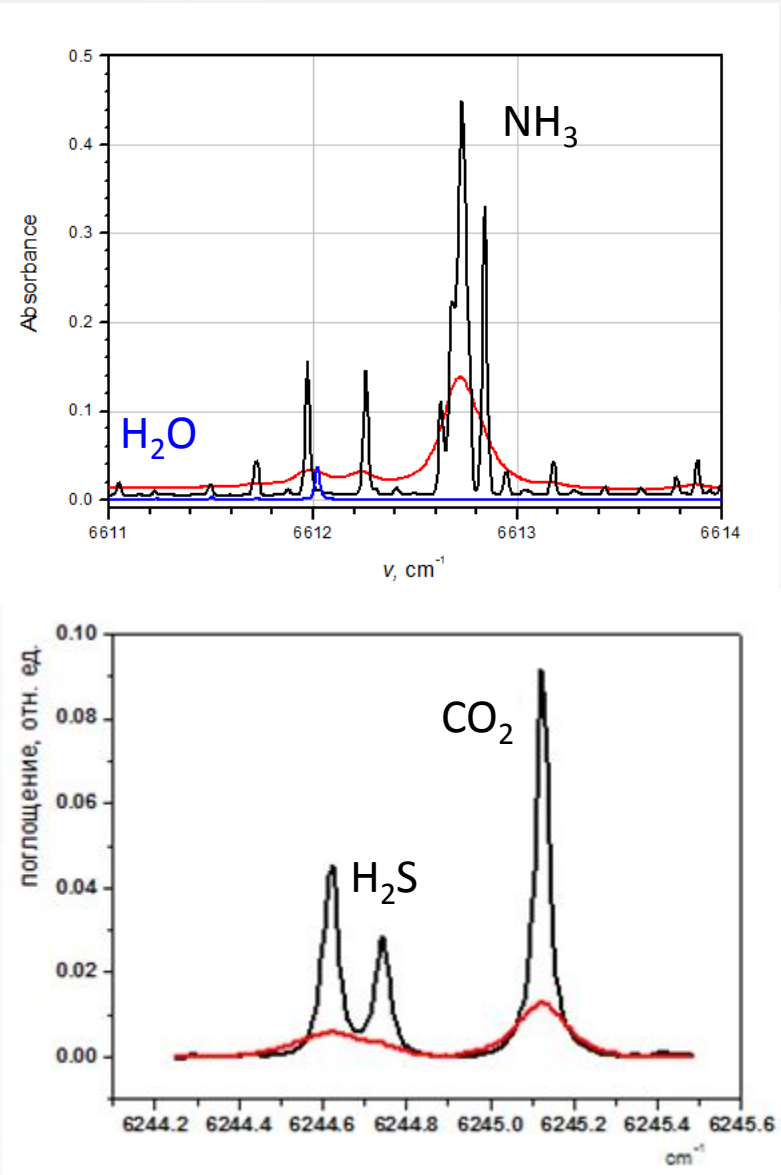
Название химического вещества	Ед.измер. концентр.	Физиологические и патологические эффекты
Диоксид углерода (CO ₂)	ppb	Основной продукт газообмена. Хеликобактериоз жедудочно-кишечного тракта.
Аммиак (NH ₃)	ppb	Обильная белковая пищевая нагрузка. Распад белка, миолиз. Печеночная или почечная недостаточность в фазе декомпенсации.
Сероводород (H ₂ S)	ppm	Гнилостные процессы в респираторных путях или в желудочно-кишечном тракте.
Метан (CH ₄)	ppm	Продукт жизнедеятельности бактерий. Воспалительные процессы в респираторных путях и желудочно-кишечном тракте.

Спектральные диапазоны

DFB NEL "NTT ELECTRONICS"



CH₄ – 1,65 мкм
NH₃ – 1,51 мкм
CO₂ } 1,60 мкм
H₂S }



Пределы обнаружения: CH₄ – 5 ppb, CO₂ – 20 ppb, H₂S – 100 ppb, NH₃ – 5 ppb

Временное мультиплексирование

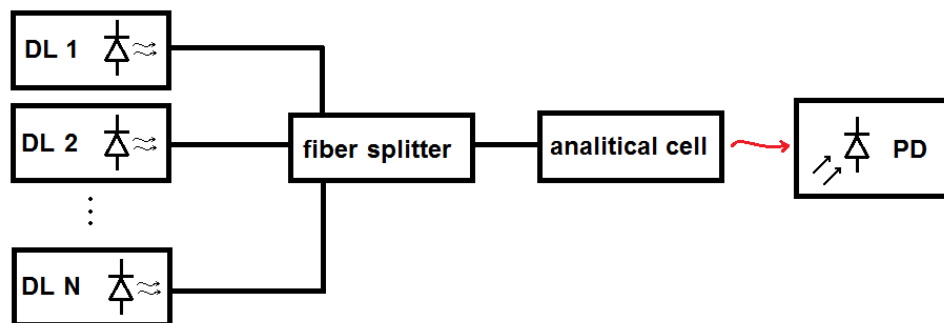
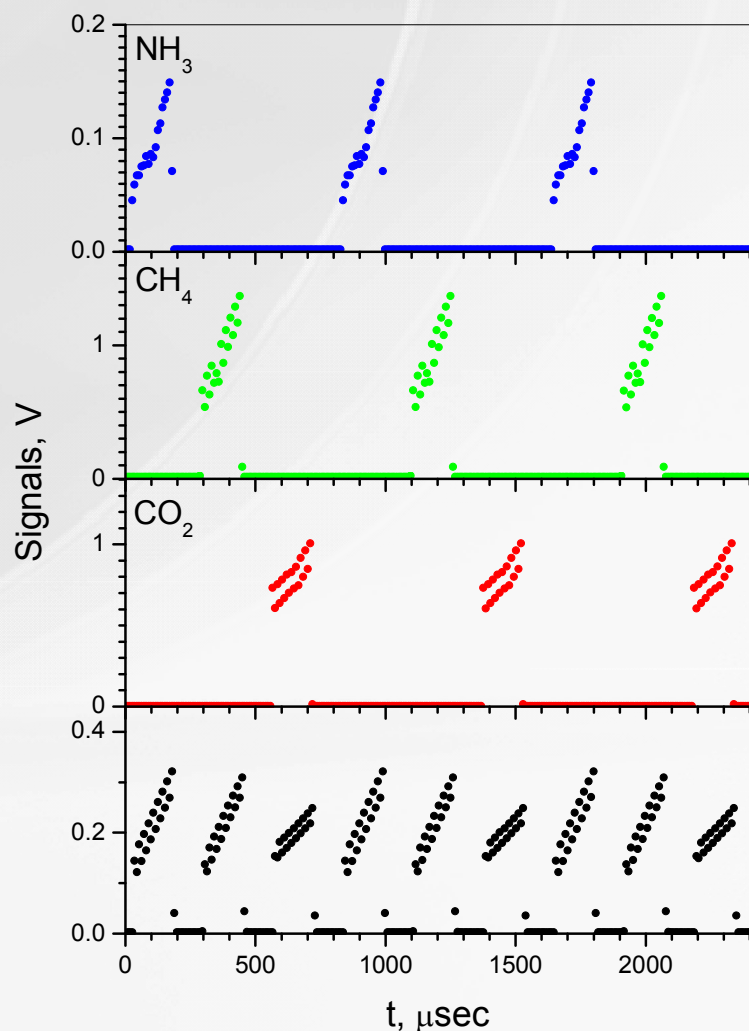


Схема разделения каналов

В каждый момент времени работает только один ДЛ. Регистрация сигнала в аналитическом канале осуществляется одним фотоприемником

Основные требования к аппаратуре:

- достаточное количество ресурсов ввода/вывода (2 ЦАП + 2 АЦП на один канал + 1 АЦП);
- высокая производительность;
- компактность;

Экспериментальная установка для измерения CO_2 , H_2S и CH_4 в выдохе

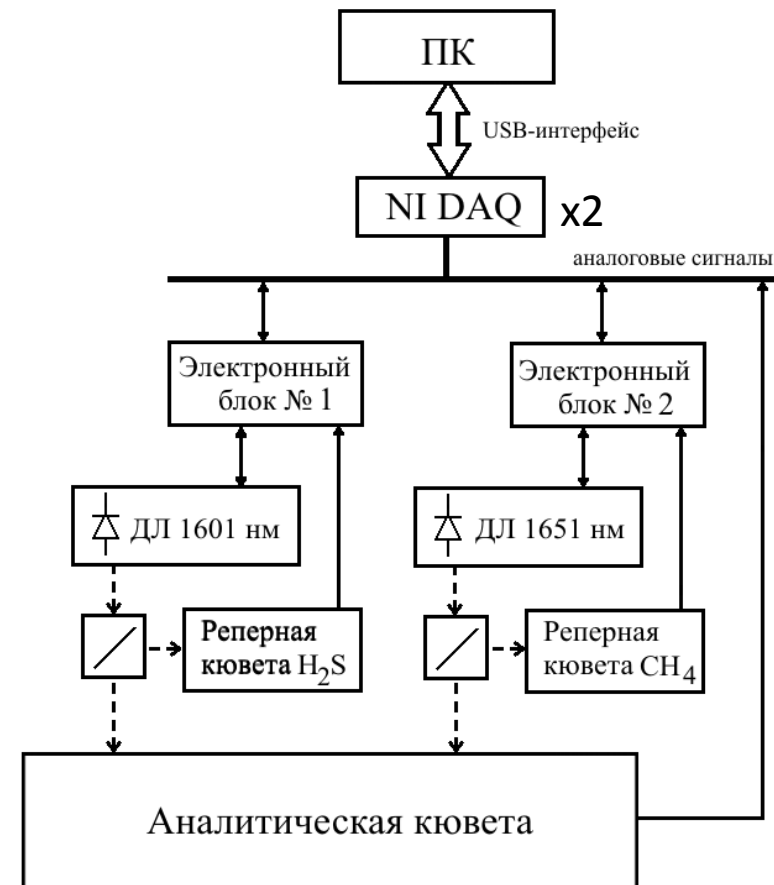
Внешний вид экспериментальной установки



Управление спектрометром и обработка данных осуществляется на компьютере.

Аналитическая кювета – матричная многоходовая кювета системы Чернина с длиной оптического пути 39 м.

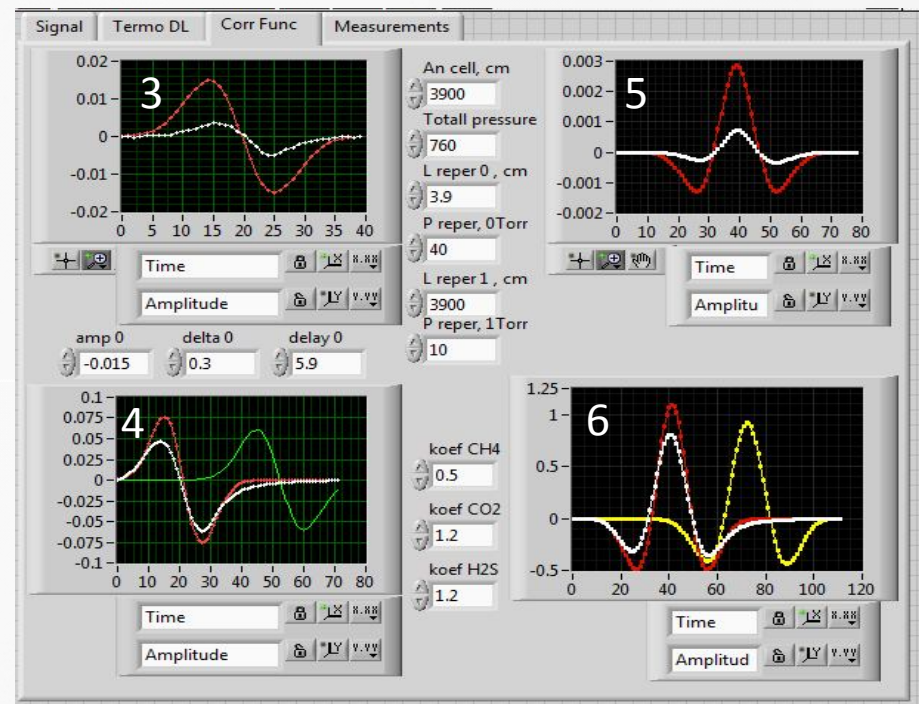
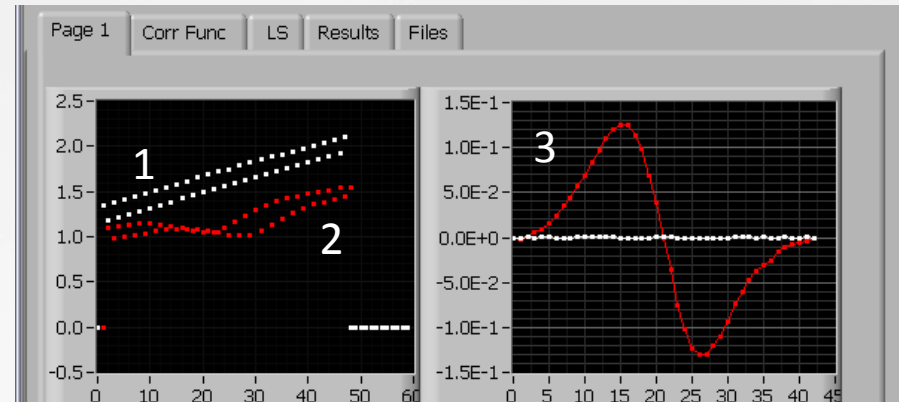
Блок-схема спектрометра



Алгоритм работы спектрометра

Программа управления спектрометром:

1. Формирование импульса тока накачки ДЛ с модуляцией.
2. Регистрация реперного и аналитического сигналов.
3. Выделение первой производной линии поглощения.
4. Фильтрация сигнала с применением модельных корреляционных функций.
5. Стабилизация температуры ДЛ по линии поглощения реперного газа.
6. Вычисление концентрации регистрируемого газа в аналитическом канале.



Платформы National Instruments



NI Compact RIO

Вес: 2 кг

Габаритные размеры:

88,1 x 180 x 87 мм

NI USB 6289

Вес: 1.46 кг (ОЕМ - 0,274 кг)

Габаритные размеры:

266.7 x 170.9 x 44.5 мм

NI PXI-1031DC

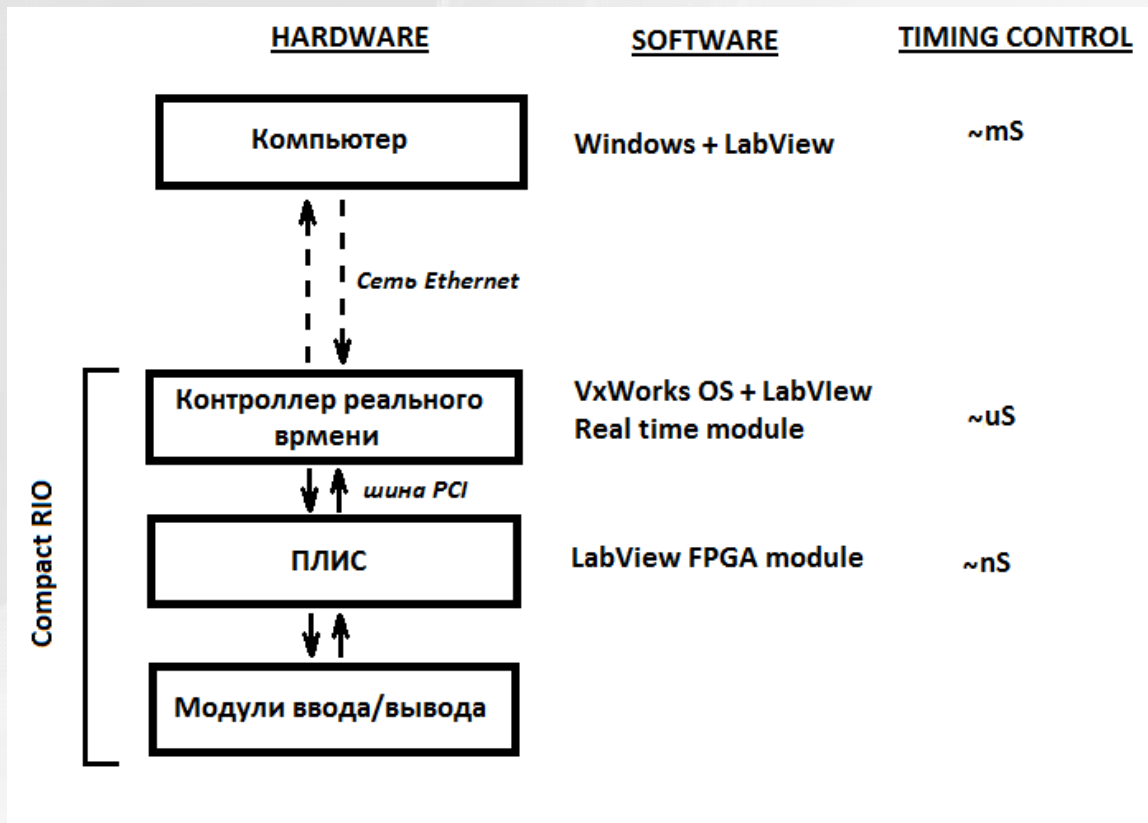
Вес: 5 кг

Габаритные размеры:

189,7 x 257.1 x 212.8 мм

Архитектура NI Compact RIO

Блок-схема Compact RIO



RT controller Chassis with FPGA



I/O modules

Преимущества:

1. Компактность;
2. модульный подход к подбору элементов ввода/вывода;
3. распределение задач между различными программными ядрами;
4. поддержка режима реального времени.

ДЛ спектрометр для измерения CO₂, H₂S, NH₃ и CH₄ в выдохе на базе NI Compact RIO

Используемые модули ввода/вывода:

16-bit ЦАП (100 kS/s) – 2x4,

16-bit АЦП (250 kS/s) – 32,

16-bit АЦП (100 kS/s) – 4.

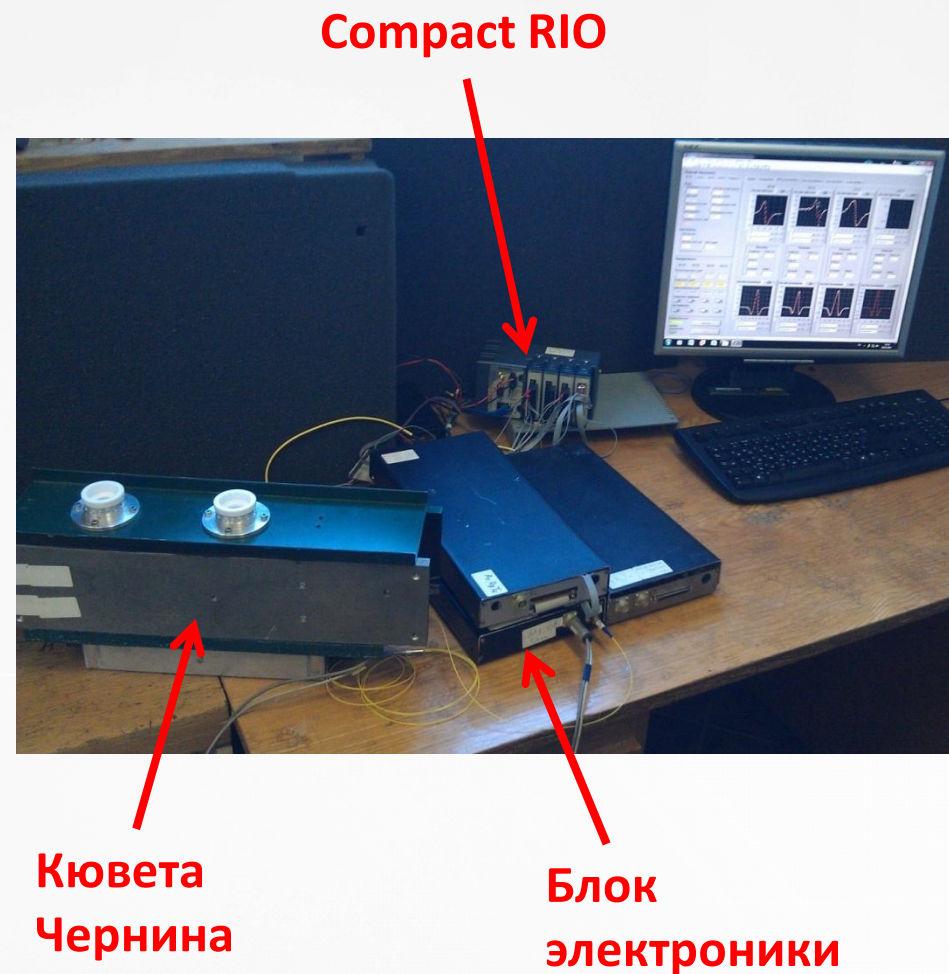
=> В данной конфигурации Compact RIO допускает подключение до 4 ДЛ.

Частота дискретизации 31 кГц.

Длительность импульса тока накачки ~1,5 мс, амплитуда ~80 мА.

Программа выполняется в Compact RIO

Достигнутое быстродействие 4 мс на один канал.



Молекулы биомаркеры

В настоящее время из более чем **1000** выдыхаемых молекул **~35** выделены в качестве индикаторов физиологических процессов в организме

BROADBAND ABSORBERS	Compound	Concentration	Physiological basis/Pathology Indication
→	Acetaldehyde	ppb	Ethanol metabolism
→	Acetone	ppm	Decarboxylation of acetoacetate, diabetes
	Ammonia	ppb	protein metabolism, liver and renal disease
	Carbon dioxide	%	Product of respiration, <i>Helicobacter pylori</i>
	Carbon disulfide	ppb	Gut bacteria, schizophrenia
	Carbon monoxide	ppm	Production catalyzed by <i>heme oxygenase</i>
	Carbonyl sulfide	ppb	Gut bacteria, liver disease
	Ethane	ppb	Lipid peroxidation and oxidative stress
→	Ethanol	ppb	Gut bacteria
	Ethylene	ppb	Lipid peroxidation, oxidative stress, cancer
→	Hydrocarbons	ppb	Lipid peroxidation/metabolism
	Hydrogen	ppm	Gut bacteria
→	Isoprene	ppb	Cholesterol biosynthesis
	Methane	ppm	Gut bacteria
→	Methanethiol	ppb	Methionine metabolism
	Methanol	ppb	Metabolism of fruit
→	Methylamine	ppb	Protein metabolism
	Nitric oxide	ppb	Production catalyzed by <i>nitric oxide synthase</i>
	Oxygen	%	Required for normal respiration
→	Pentane	ppb	Lipid peroxidation, oxidative stress
	Water	%	Product of respiration

1. Terence Risby, Johns Hopkins University.

From F.Tittel presentation at A.M.Prokhorov TDLS seminar # 9.

Клиническая апробация метода и прибора

Клиническая апробация прибора проводилась совместно с РНИМУ им. Н.И. Пирогова в Московской ГКБ №12. Исследован выдыхаемый воздух у 77 пациентов. Для 14 пациентов измерения проводились до и после еды.

Основные заболевания:

- Сахарный диабет;
- гастрит;
- бронхит;
- пневмония;
- хроническая обструктивная болезнь лёгких;
- цирроз;
- хроническая почечная недостаточность;
- гипертоническая болезнь;
- ишемическая болезнь сердца;

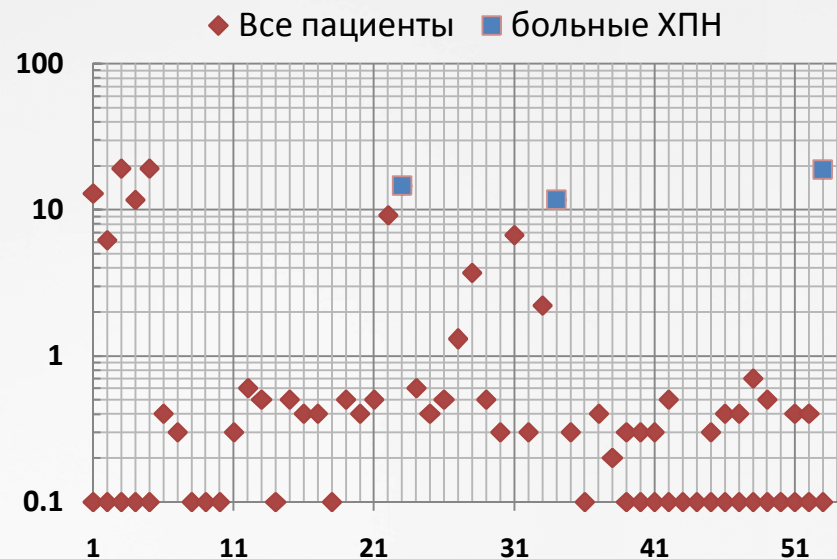


Экспериментальные результаты

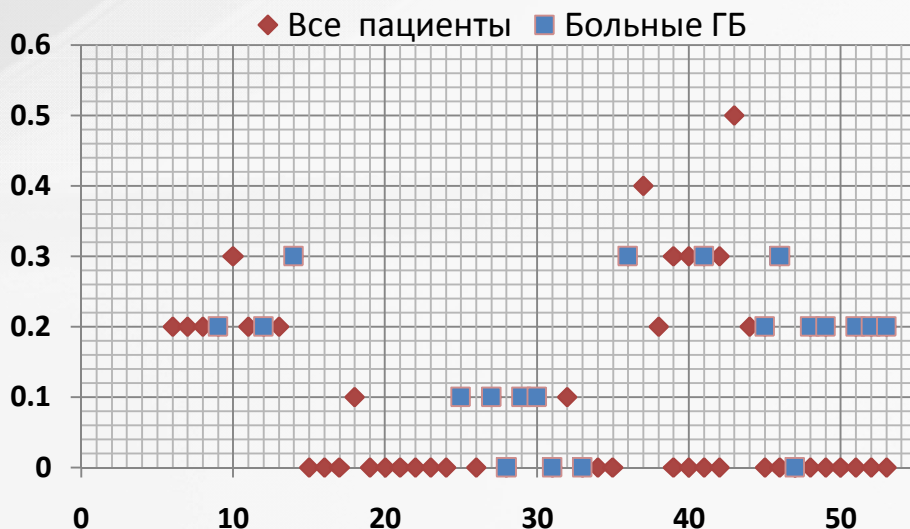
Фрагмент протокола измерений

Дата	Ф.И.О	Возр.	Исходное сост.	CO2	CH4	H2S	Прим.
06.06.2011	Шелякина Н.Ю.	33	Цирроз алкогольной эт ан	15118	0.4	0.1	после еды, не курит
06.06.2011	Цветкова В.Ф.	80	Цирроз печени	11034	0.4	0.1	после еды, не курит
06.06.2011	Гончаров А.А.	48	Цирроз печени алк этиол	0	0.1	0.1	после еды, курит 30 лет
06.06.2011	Фитисов В.Ф.	55	Цирроз?	16356	0.5	0.1	после еды, курит 30 лет
06.06.2011	Цюкова Н.И.	53	Цирроз + диабет 2 типа	14534	0.4	0.1	после еды, не курит
06.06.2011	Шумский В.П.	62	Цирроз алкогольной эт	15118	0.5	0.1	после еды, курит 40 лет
06.06.2011	Козлов В.И.	38	Цирроз алкогольной	16681	9.2	0.1	после еды, курит 15 лет
24.06.2011	Рожкова Н.А.	64	ХПН СКФ 5	7001	14.6	0.1	не курит
24.06.2011	Нернявский А.С.	38	СД 1 типа, МКБ, Пиел	13043	0.6	0.1	курит 18 лет после еды
24.06.2011	Колосов В.И.	71	СД 2 типа, ГБ	8734	0.4	0.1	не курит

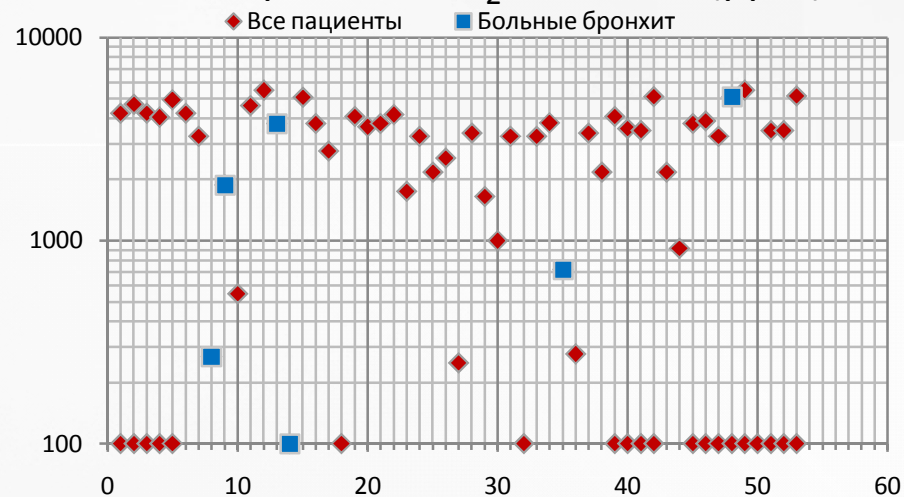
Содержание CH₄ в выдохе (ppm)



Содержание H₂S в выдохе (ppm)



Содержание CO₂ в выдохе (ppm)



Основные выводы

1. В выдыхаемом воздухе у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) наблюдается аномально высокая концентрация CH_4 , превышающая норму на порядок (при норме $\sim 0,3$ ppm).
2. У ряда пациентов наблюдаются уменьшение выдыхаемой концентрации CO_2 , что наиболее характерно для больных бронхитом.
3. У ряда пациентов (большинство больных сахарным диабетом и гипертонической болезнью) в выдыхаемом воздухе обнаружен H_2S , но количественная оценка измеряемой концентрации требует дополнительной калибровки.
4. Наблюдается увеличение концентрации CO_2 после приема пищи (до 120%, у большинства пациентов 7-20%). Вариации CH_4 до и после приема пищи находятся в среднем на уровне 30%. Для H_2S существенных вариаций обнаружено не было.
5. Предложена аппаратная реализация многоканального ДЛ-спектрометра с временным мультиплексированием на базе NI Compact RIO. Разработан прототип прибора для измерения содержания CO_2 , H_2S , CH_4 и NH_3 , готовятся его клинические испытания.

Перспективы ДЛС в медицине

1. Продолжить изучение перспективных биомаркеров, существующими способами.

Некоторые перспективные биомаркеры:

$C^{13}O_2 / C^{12}O_2$ – инфекция helicobacter pylori ;

$CO (CH_3)_2$ – сахарный диабет, рак легких;

H_2CO – рак легких, рак груди;

NO – астма, бронхоэктазы, гипертония, ринит, заболевания легких.

Единственный официально утвержденный биомаркер (US FDA);

HDO/H_2O – информация о синтезе глюкозе и холестерина в организме, оценка полного содержания воды в организме.

2. Разработка многоканальных ДЛ-систем для скрининговой диагностики заболеваний и оценки физиологического состояния человека.