



# Уловить дыхание

В России разработана уникальная методика диагностики состояния новорожденных

*Одной из серьезных проблем современной педиатрии и, в частности, неонатологии является точная диагностика состояния здоровья недоношенных детей. Младенцы, родившиеся раньше срока и с крошечным весом (иногда менее одного килограмма), требуют интенсивной терапии в специализированных отделениях реанимации. Но прежде, чем приступить к реанимационным мероприятиям, врач должен поставить диагноз и в дальнейшем чутко следить за изменением самочувствия недоношенного ребенка, что не так легко сделать, поскольку даже простейшие манипуляции (например, взятие клинического анализа крови) травмируют и без того слабого малыша. Однако сегодня помимо традиционных лабораторных исследований наука может предложить инновационные неинвазивные методы диагностики, которые безо всякого вреда для младенцев позволяют проследить динамику их состояния.*

*В конце прошлого года проект создания методики неинвазивной диагностики новорожденных по анализу выдыхаемого воздуха методами масс-спектрометрии высокого и сверхвысокого разрешения получил поддержку Минобрнауки в рамках ФЦП "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы" (грант 2014-14-585-0014-027, RFMEFI61314X002514). Проект выполняется в ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова" Минздрава РФ коллективом ученых под руководством заведующего Отделом системной биологии в репродукции кандидата физико-математических наук Владимира ФРАНКЕВИЧА. В разговоре о ходе выполнения работы также участвовали заведующая лабораторией протеомики и метаболомики Наталия СТАРОДУБЦЕВА и старший научный сотрудник лаборатории Виталий ЧАГОВЕЦ.*

Не углубляясь в масс-спектрометрию, отмечу, что у каждого заболевания есть свои "пики" и есть хорошо известные биомаркеры различных состояний, например, рака легких, которые сейчас широко используются в диагностике взрослых пациентов, например, в Институте пульмонологии.

**- А как получить эти биомаркеры?**

**Н.Стародубцева:** - В легких постоянно происходит испарение веществ с клеток дыхательных путей, с поверхности альвеол. Набор этих веществ отражает состояние альвеол бронхов. Можно характеризовать и состояние крови, поскольку она омывает альвеолы и обменивается растворенными в ней соединениями с клетками дыхательной системы. Спектр этих соединений мы и регистрируем.

**В.Франкевич:** - Есть показательный эксперимент: в одной из зарубежных лабораторий сравнивали результаты масс-спектрометрического анализа крови и анализа выдыхаемого воздуха, и была показана высокая степень корреляции наблюдаемых веществ. То есть не всегда обя-

**данном случае связь между физической наукой и медициной?**

**В.Франкевич:** - Все завязано на масс-спектрометрии, то есть точном измерении масс ионов частиц, а к чему это приложить - вариантов много, среди них - и медицина, и фармацевтика. Я действительно по образованию физик, окончил Физтех, потом долгое время работал в Швейцарии, много занимался развитием самих масс-спектрометров, улучшением их качества, быстродействия, разрешающей способности, и примерно год назад меня совершенно неожиданно пригласил в Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии его директор академик Геннадий Сухих. Здесь моя группа работает в тесном контакте с врачами высшей квалификации - заведующим отделением неонатологии и педиатрии Виктором Зубковым и заведующим отделением реанимации и интенсивной терапии Олегом Ионовым.

**Н.Стародубцева:** - Лаборатория протеомики и метаболомики, на базе которой все происходит, два года назад была соз-



Виталий Чаговец, Наталия Стародубцева и Владимир Франкевич

**- Для начала хотелось бы узнать о предыстории проекта.**

**В.Франкевич:** - Мы имеем дело с очень недоношенными детьми - с весом от 500 г до 1 кг, которые находятся в отделении реанимации и интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких. Центр старается выхаживать таких младенцев, хотя это очень непросто.

**Н.Стародубцева:** - И все же у нас есть прецеденты, когда выживали детишки, родившиеся с весом от 480 г!

**В.Франкевич:** - Одна из основных проблем состоит в том, что с такими детьми очень трудно проводить какие-то врачевные манипуляции, даже традиционный забор крови подчас превращается для них в серьезное испытание. Поэтому и возникла идея попробовать найти какой-то новый способ диагностики, основанный, например, на анализе выдыхаемого младенцем воздуха.

**- У них же, наверное, практически неосознанное дыхание. Неужели по нему можно распознать состояние организма?**

**В.Франкевич:** - Конечно. Наш метод, основанный на масс-спектрометрии, очень чувствительный и позволяет обнаруживать в выдыхаемом воздухе большое количество различных веществ. Мы разрабатываем методы для диагностики самых распространенных патологий: респираторных нарушений, легочной недостаточности, пневмонии, дисплазии. И все потому, что дыхание человека является уникальным, так же как отпечатки пальцев.

**- Дыхание меняется в зависимости от того, болен ребенок или здоров?**

**В.Франкевич:** - Естественно. Оно зависит от состояния, и у каждого человека оно индивидуально. Для того чтобы поставить диагноз, используют биомаркеры - вещества, характеризующие различные заболевания.

зательно сдавать кровь, тогда достаточно просто подышать в трубочку.

**Н.Стародубцева:** - Недавно вышла статья об этом эксперименте. Наши коллеги в Цюрихе показали на мышке, которой ввели некоторое активное вещество, что его концентрацию можно с одинаковым успехом установить как по крови, так и по выдыхаемому животным воздуху. То есть для проведения клинических исследований можно не мучать мышку забором крови, а просто исследовать ее дыхание.

**В.Франкевич:** - Это очень важно и для маленьких детей, когда в качестве терапии им, например, вводят антибиотики, и совершенно не понятно, достаточна ли дозировка, эффективен ли конкретный препарат, или его прием надо скорректировать. С использованием нашей методики по спектру выдыхаемого воздуха можно определить тот момент, когда концентрация лекарства уменьшилась до такой степени, что необходима следующая доза.

**- А как вы собираете выдыхаемый воздух?**

**В.Франкевич:** - Младенцы дышат через аппараты искусственной вентиляции легких, для этого в их легкие введена тонкая трубочка - из нее-то мы и берем воздух. Пока приходится работать дистанционно, набирая его в стерильный пакет, или можно взять конденсат воздуха, анализ которого дает ту же картину, но собрать его значительно проще. В идеале хорошо бы соединить все инкубаторы с одним масс-спектрометром, который будет обрабатывать дыхание всех младенцев и в режиме реального времени выдавать ответ, сравнивая полученные результаты с базой данных биомаркеров.

**- Владимир, вы и сотрудники вашего отделения - физики. Объясните, какая в**

дана профессором Евгением Николаевым из ИБХФ РАН. А в этом году и в МФТИ профессором Николаевым основана аналогичная лаборатория по масс-спектрометрии, и одна из ее ключевых задач - продвижение этого метода в область хирургии. Масс-спектрометрия все связывает как метод. Он один из самых чувствительных, точных и воспроизводимых. В медицине для диагностики исторически в основном применяют иммуноферментные методы анализа (то есть с использованием антител). Их главный недостаток в том, что вы можете в разных лабораториях получить разный результат. Все зависит от производителя антител! С масс-спектрометрией таких проблем нет, вы получаете одни и те же результаты независимо от того, где делали анализ.

**- Почему же эти чудесные методы не используются у нас?**

**В.Франкевич:** - В России они только начинают входить в практику. Определяющая составляющая - это цена прибора. Отечественных приборов, которые применимы в медицине, пока нет, а зарубежные дороги.

**В.Чаговец:** - Группа предприятий Российской академии наук и госкорпорации "Росатом" разработала масс-спектрометр для энергетической промышленности, а для медицинских приложений российский разработок пока нет. Кстати, изначально не всякой стране разрешалось иметь масс-спектрометрические лаборатории, потому что с помощью некоторых видов масс-спектрометров можно получать оружейный уран и плутоний.

**В.Франкевич:** - Мы тоже начали с нуля, еще полгода назад здесь были пустые помещения.

**Н.Стародубцева:** - Минздрав выделил деньги на масс-спектрометр, часть оборудования закупили на деньги гранта, что-то

- на средства центра, которые идут не только на медицинские нужды, но и в научные подразделения. Сейчас директор центра Геннадий Сухих продвигает использование масс-спектрометров для проведения гормональных анализов, и, кстати, такая тенденция прослеживается во всем мире. А вообще для решения глобальной задачи, подобной нашей, хорошо бы объединить возможности РАН, Минздрава, вузов. На днях мы были в РУДН и поразились, какое у них есть уникальное оборудование! Но при этом многое используется не в полную силу, так как помимо приборов необходимы люди, которые постоянно будут ставить задачи, решаемые на соответствующем оборудовании.

**- Давайте вернемся к проекту. На каком вы сейчас этапе?**

**В.Франкевич:** - Мы создаем базу данных биомаркеров, ответственных за конкретное заболевание. Пока такой базы для детей нет. Да и вообще единого реестра биомаркеров не существует - каждая лаборатория ищет их для какой-то конкретной болезни.

**Н.Стародубцева:** - У взрослых пациентов изучен, в основном, рак легких, а в случае детской диагностики нас не это интересует, поэтому нам приходится искать заново. Сейчас найдено уже несколько сотен маркеров. В частности, в области протеомики мы видим противовоспалительные цитокины, которые являются характерными маркерами пневмонии.

**- Что уже можно диагностировать?**

**Н.Стародубцева:** - Мы можем определить врожденную пневмонию, отделить ее от неинфекционных дыхательных нарушений, апноэ новорожденных. Все эти заболевания очень опасны для младенцев. Также мы рассчитываем на то, что обнаружатся биомаркеры энтероколитов - это очень тяжелое состояние, и чем раньше оно диагностировано, тем лучше. Ранняя диагностика повышает выживаемость недоношенных новорожденных.

**В.Чаговец:** - Важны и биомаркеры окислительного стресса. Когда ребенок находится еще в утробе матери, содержание кислорода, который ему поступает, очень невелико. Во время родов уровень кислорода резко повышается, что особенно опасно для недоношенных детей. Часто легкие к этому оказываются не готовы, поскольку у младенцев еще не развита защитная антиоксидантная система. Едва родившись, они сразу подключаются к системе искусственной вентиляции легких, и врачу надо решить, сколько кислорода подавать: если слишком много, это может привести к повреждению мозга, если мало - ребенок может не выжить. Найти баланс и помогают маркеры уровня окислительного стресса.

**- Сколько времени должно пройти, чтобы ваш метод получил широкое распространение?**

**Н.Стародубцева:** - На это уйдет не один год. Для того чтобы давать любые рекомендации и заключения в медицине, нужно пройти длительный этап верификации и подтверждения клинических протоколов. А для этого прежде всего нужна хорошая статистическая база, которую мы сейчас и набираем. И делаем все, чтобы ускорить процесс. При этом важно помнить, что мы вообще впервые развиваем эту область - пока нигде в мире не применяют масс-спектрометрию выдыхаемого воздуха для диагностики новорожденных. Причина банальна - законы многих стран не позволяют проводить эксперименты с участием детей ни в каком виде. В наших же исследованиях мы работаем не непосредственно с детьми, а с выдыхаемым им воздухом, что является абсолютно неинвазивным подходом!

**- Владимир, вы долгое время проработали в Европе. Что заставило вас вернуться?**

**В.Франкевич:** - Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова - уникальное место. Здесь создано множество научных лабораторий, доступно практически любое необходимое оборудование, работает профессиональный коллектив, предлагается конкурентная зарплата. А главное - меня привлекает современная прикладная наука, которая тем и хороша, что в течение жизни можно увидеть ее плоды.

Фото Николая СТЕПАНЕНКОВА