

УДК 543.07:61.616-7

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ “ЭЛЕКТРОННОГО НОСА” ДЛЯ МОНИТОРИНГА ОТКЛОНЕНИЙ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА. НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕМ СОСТОЯНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

© 2023 г. Т. А. Кучменко^{a, b, *}, Е. С. Доровская^a, Д. А. Менжулина^c,
Т. В. Чубаров^c, И. А. Мураховский^a

^aВоронежский государственный университет инженерных технологий
просп. Революции, 19, Воронеж, 394036 Россия

^bИнститут геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук
ул. Косыгина, 19, Москва, 119334 Россия

^cВоронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394000 Россия

*e-mail: tak1907@mail.ru

Поступила в редакцию 27.04.2022 г.

После доработки 26.05.2022 г.

Принята к публикации 26.05.2022 г.

Настоящая работа является продолжением исследования по применению химических газовых сенсоров и портативного “электронного носа” для диагностики ожирения и сопутствующих патологий у детей в условиях стационара. С помощью портативного прибора Bio-8 измерено 330 летучих профилей соединений кожи в области предплечья натошак в разном состоянии детей с различными заболеваниями в период прохождения стационарного обследования и лечения в эндокринологическом отделении. Мониторинг изменений профиля летучих соединений кожи в период пребывания в стационаре детей с ожирением позволил выделить приоритетные нарушения метаболизма при множественных патологических нарушениях и диагнозах по характерному набору химических биомаркеров процессов, надежно детектируемых в выделениях кожи на правом предплечье. Многопараметрические данные “электронного носа” обработаны методом главных компонент для оценки ранжирования результатов на группы “Норма” и “Ожирение с группой риска по развитию сахарного диабета (СД) 2 типа”. По высокоинформативным параметрам массива сенсоров оценены изменения химического состава газового профиля кожи на правом предплечье за период пребывания пациентов в стационаре и эффективность стандартных подходов в каждом конкретном случае, и тем самым повышена персонализация лечения. Предложены расчетные простые параметры и способ оценки нарушений липидного, углеводного обмена по сигналам восьми сенсоров над кожей при измерении в течение 200 с без отбора пробы. Чувствительность способа мониторинга изменений в метаболоме в условиях стационара составляет не менее 80%. Специфичность к нарушениям липидного обмена – 100%, СД 1 типа – 100%, при смешанных патологиях варьируется от 70 до 85%.

Ключевые слова: электронный нос, кожа, диагностика, нарушения липидного, углеводного обмена, стационар.

DOI: 10.31857/S0044450223020056, **EDN:** FVOJJN

Диагноз “ожирение” объединяет наследственные и приобретенные заболевания, связанные с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Эта проблема касается всех слоев населения независимо от социальной и профессиональной принадлежности, возраста, места проживания и пола. Особенно тревожен для всех стран мира рост случаев ожирения у детей и подростков. Избыточный вес и ожирение у детей и молодых людей являются основными факторами риска развития у них хронических заболеваний, связаны с

повышенным риском ожирения, инвалидностью, серьезными заболеваниями во взрослом возрасте и преждевременной смертностью [1, 2]. Основной причиной детского ожирения является малоподвижный образ жизни [3], но следует отметить и другие факторы. Наиболее сложными являются нарушения метаболизма, приводящие к накоплению, отложению избыточного количества липидов [2]. В этом случае гораздо сложнее определить траекторию лечения, поддержания состояния и исключения тяжелых последствий таких наруше-

ний, в том числе развитие сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени и желчевыводящих путей, толстой кишки и патологии пищевода.

При лептиновом механизме развития первичного ожирения помимо лептина в систему липостата включены инсулин, катехоламины, серотонин, холецистокинин, эндорфины. Отмечается высокий уровень гормонов, в том числе фильтруемых печенью. Эта особенность является важной для предполагаемого варианта дифференциации приоритетных проблем нарушений метаболизма с применением “электронного носа”. Гипотиреоидный механизм ожирения включается при недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы, что снижает интенсивность липолиза, скорость обменных процессов в тканях и энергетические затраты организма. В этом случае говорят о “ленивой печени”, при этом гормоны щитовидной железы могут находиться в норме. Такой вариант нарушения не приводит к значительному смещению летучего профиля и может быть дифференцирован по остаточному принципу исключения остальных. Надпочечниковый (глюкокортикоидный, кортизоловый) механизм ожирения включается вследствие гиперпродукции глюкокортикоидов в коре надпочечников. Под влиянием избытка глюкокортикоидов развивается гипергликемия, транспорт глюкозы в адипоциты и гликолиз. Инсулиновый механизм развития ожирения развивается вследствие прямой активации инсулином липогенеза в жировой ткани [4]. В этом случае также высок уровень продуктов метаболизма и превращения кортизола в крови, тканях и других выделениях организма. Надпочечниковый и инсулиновый механизмы ожирения значительно изменяют состав химических биомаркеров в выделениях кожи.

Основной задачей при поступлении пациентов в стационар эндокринологического отделения является установление наиболее вероятного механизма ожирения для выбора правильного пищевого, медикаментозного протокола помощи организму конкретного пациента. Для установления возможных механизмов нарушения метаболизма с накоплением жиров пациентам проводят биохимические исследования: получение липидограмм крови, определение уровней ферментов печени (аланинаминотрансфераза, АЛТ; аспаратаминотрансфераза, АСТ) в сочетании с ультразвуковым исследованием печени для исключения неалкогольной жировой болезни. Для диагностики дислипидемии у всех определяют уровень общего холестерина, уровни холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов в крови. Также всем пациентам с ожирением рекомендовано проведение стандартного перорального глюкозотолерантного теста с определением глюкозы натощак и через 120 мин. Проведение дополни-

тельных исследований (оценка гормонального профиля, магнито-резонансная томография головного мозга, молекулярно-генетические и цитогенетические методы) у детей и подростков с ожирением рекомендованы только при подозрении на гипоталамическую, синдромальную, эндокринную или моногенную формы ожирения. Гормональные исследования проводятся строго по показаниям.

В связи со сложностью анализов, травматичностью их для детей (забор крови из вены), перегруженности лаборатории в больнице, максимально проводят 2–3 забора биопроб (кровь, моча) при поступлении пациента, при проведении глюкозотолерантных тестов и при выписке. Однако часто этого недостаточно для оценки кратковременных действий и назначений, что значительно растягивает во времени корректировку лечения.

На сегодняшний день актуальна разработка неинвазивных способов диагностики состояния, доступных и быстрых, тем более учитывающих персональные особенности процессов и личности пациента. Это в свою очередь может позволить существенно сузить круг поиска проблем при диагностике на ранних этапах и привести к ускорению лечения. Одним из таких способов может стать диагностика по выделяющимся соединениям – химическому профилю летучих биомолекул. В предыдущем сообщении [5] мы показали перспективность применения химических сенсоров для быстрого и неинвазивного ранжирования состояния на группы “норма”, “угроза развития сахарного диабета (СД) 2 типа”, “СД 1 типа”. В то же время важнейшей задачей является получение информации о состоянии пациента не только при специальных диагностических процедурах, но и в спокойном его состоянии на всем протяжении пребывания в стационаре. До сих пор практически нерешаемой остается задача оценки влияния проводимых в стационаре мероприятий на состояние, изменение и глубину нарушений метаболических путей превращения липидов и углеводов атравматичными и неинвазивными методами. В связи с этим в настоящей работе изучали возможность классификации летучего профиля пациентов эндокринологического отделения детской больницы на группы “норма”, “нарушение липидного обмена”, “нарушение углеводного обмена”, т.е. с более детальной дифференциацией причин ожирения. Основной интерес заключался не в установлении факта нарушения, а именно в оценке состояния этого нарушения и гибкости, возможности его корректировки.

Непрерывный мониторинг в больнице проводится для обеспечения безопасности пациентов только в палатах интенсивной терапии [6]. По-

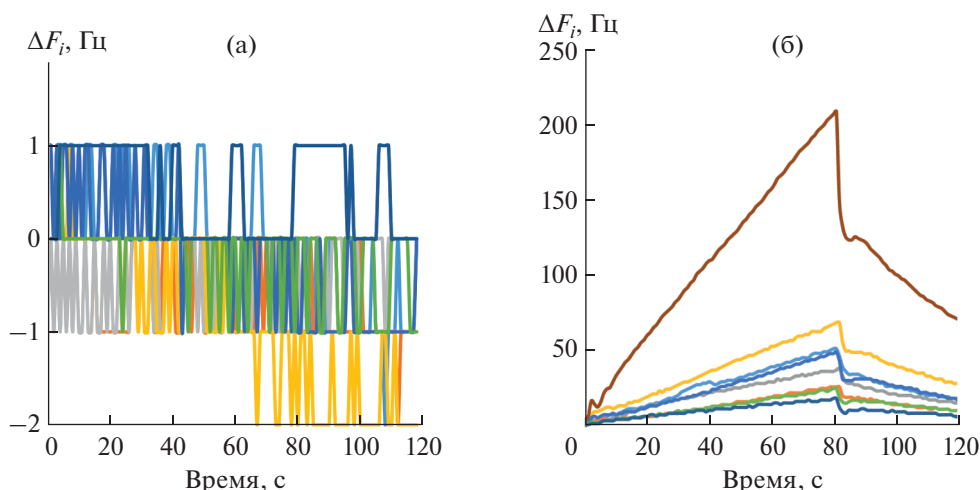


Рис. 1. Дрейф и изменение базовой линии сенсоров во время прогрева (а), при сканировании летучих соединений кожи сенсорами “электронный нос – диагност” (б). Каждая линия соответствует отклику одного сенсора в массиве.

следним актуальным трендом в стационарах становится применение носимых трекеров разного типа, включая смарт-часы [7, 8]. Проводится обоснование актуальности непрерывного контроля состояния пациентов с ожирением в условиях клиник [9].

Цель представленной части нашего долгосрочного исследования — оценка применения аналитической системы “электронный нос” на основе химических пьезосенсоров для повышения объема полезной диагностической информации в период пребывания пациентов с ожирением в стационаре.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пьезокварцевое микровзвешивание. С помощью метода пьезокварцевого микровзвешивания можно детектировать большой набор легколетучих биомолекул, например спиртов, кетонов, органических кислот, аминокислот и др., выделяющихся кожей.

Для детектирования газового профиля кожи применяли портативный “электронный нос – диагност” (ЭНД) Bio-8 [10] (ООО “Сенсорика-Новые Технологии”, Россия). Аналитическая информация ЭНД Bio-8 представлена в виде хроночастотограмм, по которым контролируется стабильность сенсоров, полнота восстановления системы (рис. 1а), особенности сорбции и десорбции летучих соединений модификаторами сенсоров в режиме реального времени (рис. 1б).

Перед началом каждого нового измерения контролировали стабилизацию базовой линии каждого сенсора, дрейф должен изменяться не более чем на ± 1 Гц/с. Согласно методике внутреннего контроля стабильности каждого сенсора

в массиве и всего массива в совокупности периодически (один раз в неделю) или в случае повышенного дрейфа, значительного отклонения от паспортных данных базовых частот проводили стандартизацию массива сенсоров по 10 мкл пропанола-2/этилацетата и бензиламина х.ч. Стабильность массива сенсоров контролируется по форме и количественным критериям интегрального аналитического сигнала прибора на эти вещества. Повторяемость сигналов не более 5%, прецизионность — не более 15%.

Количественные параметры микровзвешивания рассчитываются сразу после измерения в программном обеспечении (ПО) прибора (MAG-Soft):

- максимальный аналитический сигнал сенсора (ΔF_{\max} , Гц), характеризующий эффективность сорбции органических соединений на фазах сорбентов;
- площадь под хроночастотограммой i -ого сенсора, S_i , Гц·с для оценки вклада откликов каждого пьезосенсора в суммарный аналитический интегральный сигнал ЭНД;
- площадь “визуального отпечатка” сигналов массива сенсоров ЭНД, $\Sigma S_{B.O.}$, Гц·с; определяется суммарной массой адсорбированных фазами модификаторов легколетучих органических веществ за время измерения;
- доля веса сенсора в массиве, $\omega(1...8)$, % — оценивает вклад сигналов отдельного сенсора в суммарный аналитический сигнал ЭНД.

Качественные параметры микровзвешивания: параметр эффективности сорбции $A_{i/j}$ — отношение максимальных сигналов отдельных пьезосенсоров $\Delta F_i/\Delta F_j$ (где i, j — различные покрытия электродов) — позволяет оценить соотношение в про-

бе концентраций различных классов соединений и идентичен для разбавленных смесей паров ко-эффиценту селективности – отношению чувствительностей микровзвешивания веществ двумя пленками. Минимаксные значения параметров эффективности сорбции индивидуальных паров являются их качественными характеристиками.

Для расчета корреляции со стандартными клиническими показателями и построения прогнозирующей модели применяли совокупность информационных качественных и количественных параметров ЭНД:

Количественные параметры (25):	Качественные расчетные параметры (30):
Сигналы всех сенсоров (8 шт.): ΔF_{\max} (1–8), Гц	Параметры сорбции веществ массивом сенсоров $A_{i/j}$ (28 шт.)
Вклад сигналов отдельного сенсора в суммарный аналитический сигнал (доля веса), ω (1...8), % (8 шт.)	Кинетические параметры сорбции на сенсоре с фазой гидроксипатита (2 шт.): $a_{120/60}$, $a_{60/80}$
S_i , $\Sigma S_{B.O.}$, Гц·с	
Итого 55 параметров	

Измерительными элементами являются химические сенсоры с базовыми частотами колебания кварца ЭНД, равными 10 ± 1 МГц (ООО “Пьезо”, Москва).

В качестве модификаторов пьезосенсоров выбрали фазы карбоксилированных углеродных нанотрубок (сенсоры 1 и 8), нитрата оксида циркония (сенсоры 2 и 7), наноструктурированного биогидроксипатита $Ca_5(PO_4)_3OH$ (сенсоры 4 и 5), полиэтиленгликоль сукцината (сенсор 6), дициклогексан-18-краун-6 (сенсор 3) в составе коммерческого набора Bio[®] (ООО “Сенсорика-Новые Технологии”, Россия).

Характеристика объектов исследования. Исследование проходило на базе Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 09.01.2020 по 26.06.2021. С помощью прибора “электронный нос – диагност” Bio-8 с выбранным массивом сенсоров измерили 380 летучих профилей соединений кожи в области предплечья в разном состоянии детей с различными заболеваниями в период прохождения стационарного обследования и лечения в эндокринологическом отделении.

Каждое измерение длилось в течение 200 с, до 80 с проводилась нагрузка сенсоров посредством поднесения прибора к коже пациента в области предплечья на внутренней стороне, а по истечении данного времени происходило наблюдение

за самопроизвольной десорбцией летучих биомолекул из открытой ячейки с продолжением фиксирования их откликов.

Для правильной оценки состояния и маркировки профиля летучих молекул кожи пациента использовали диагноз врача и результаты обследования медицинской лаборатории. Для каждого человека измеряли летучий профиль только на правом предплечье натошак, так как именно эта позиция контроля наиболее пригодна для решения поставленной задачи (подробное обоснование дано в сообщении [5]). Изучали метаболический профиль 35 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет с различными эндокринными нарушениями, в том числе 14 – с ожирением, 23 человека добровольцев в возрасте от 7 до 18 лет без нарушений и один взрослый с предполагаемым нарушением работы печени по наличествующим диагнозам. Пример маркировки и описания состояния для проб исследуемых добровольцев из обучающей выборки представлен в табл. 1. Характеристика условий детектирования химических биомаркеров кожи выбранных пациентов дана в табл. 2.

Коммерческий набор сенсоров Bio[®] предварительно обучали по индивидуальным веществам, которые могут свидетельствовать о нарушениях, а также учитывали характеристики чувствительности и селективности, установленные ранее для других биопроб [11] (подробно описано в сообщении [5]).

Исследования поддержаны этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и родителями при госпитализации детей в письменных соглашениях в ВДКБ. Добровольцы также подписывали соглашение о добровольном участии в эксперименте.

Стандартные клинические лабораторные исследования. Всем испытуемым на базе клинической лаборатории ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко проводили стандартные исследования: выполняли биохимический анализ крови на анализаторе BS-120, общий анализ мочи, общий анализ крови, проводили глюкозо-толерантный тест, определяли половые гормоны и гормоны, вырабатываемые щитовидной железой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В сообщении [5] о результатах исследования по применению “электронного носа – диагноста” для мониторинга причин ожирения у детей показано, что детектирование летучих соединений кожи с применением массива газовых чувствительных сенсоров позволяет с высокой надежностью установить отклонение от нормы и вероятность отклонения метаболизма с отягченным развитием сахарного диабета 2 типа. При этом пациенты с патологией иной природы (сахарный

Таблица 1. Характеристика некоторых пациентов из обучающей выборки

Пациенты, маркировка проб	Возраст, лет	Диагноз				
		наличие и тип ожирения	диабет	неалкогольная жировая болезнь печени	расстройство вегетативной нервной системы	реактивный панкреатит
V13	50	–	Нет	+	–	–
V14	18	–	Нет	–	–	–
V15	18	–	Нет	–	–	–
V16	18	–	Нет	–	–	–
V2	17	Морбидное	Группа риска	+	+	+
V3	10	2 степени	Группа риска	–	+	+
V5	17	–	Нет	–	+	–
V6	14	–	1 типа, лабильное течение	–	–	–
V7	17	3 степени	Группа риска	–	–	+
V9	17	3 степени	Впервые выявленный, декомпенсация	+	+	–

диабет 1 типа) отличаются от первых двух групп. Применение сенсоров для повышения надежности диагностики отклонений при ожирении детей значительно повышает экспрессность исследования и выбора верных траекторий дальнейшего лечения и его корректировки. Однако не менее важно контролировать отклик организма на выбранную терапию. В связи с этим наблюдали пациентов эндокринологического отделения ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в течение всего срока их пребывания в отделении. На этапе предварительного исследования установлены условия сканирования летучего профиля кожи у детей с ожирением: натощак или спустя 2.5–3 ч после еды, на тыльной стороне правого предплечья в течение 80 с. Из 55 регистрируемых и расчетных параметров ЭНД выбраны наиболее информативные, по которым достигнуто максимально эффективное деление на группы “Норма”, “СД 1 типа” и “Ожирение с группой риска по развитию СД 2 типа” по сигналам сенсоров в массиве Bio[©]: $A_{1/5}$, $A_{1/8}$, $A_{2/5}$, $A_{2/6}$, $A_{2/8}$, $A_{3/5}$, $A_{4/5}$, $A_{6/8}$, $A_{7/8}$, ω_3 , ω_4 , ω_5 , ω_8 .

Установлено, что ранжирование на классы на момент выписки пациентов из стационара изменяется по сравнению с наборами групп при поступлении (рис. 2а, б). Для установления смещения состояния построена МГК-модель по наиболее информативным параметрам и измерениям, которые проводили натощак на правой руке (рис. 2).

По полученному графику счетов видно, что наиболее близко к группе “Норма” при выписке приблизился пациент В2, страдающий нарушением липидного и углеводного обмена, ожирени-

ем и находящийся при поступлении в группе “Ожирение с группой риска по развитию СД 2 типа”. Это значит, что для этого пациента мероприятия в стационаре положительно влияют на метаболизм, приближая его к нормальному.

Проведено построение МГК-модели для каждого из пациентов в обучающей выборке и дана оценка изменению его состояния в динамике относительно группы “Норма”. На рис. 3 приведен график счетов, на котором отображено изменение состояния пациента В2, страдающего нарушением липидного обмена, в динамике прохождения стационарного лечения. На графике (рис. 3) можно выделить 5 областей:

– Группа I объединяет измерения газового профиля людей, не страдающих ожирением, для которых индекс тела и биохимические показатели в норме (группа “Норма”);

– Группа II объединяет измерения пациента в первые дни после поступления в стационар и значения ему лечения, также в эту группу попадает испытуемый В13, у которого установлена неалкогольная жировая болезнь печени. У пациента В2 в ходе обследования также поставлен данный диагноз;

– Группа III объединяет пробы легколетучего профиля пациента В2 в середине прохождения лечения. Пробы, входящие в данную группу, были получены натощак без принятия медикаментов;

– Группа IV объединяет пробы пациента В2 на момент выписки. Как видно по графику счетов, на выходе состояние пациента значительно улуч-

Таблица 2. Характеристики проб пациентов, получающих лечение в стационаре

Шифр пациента	Шифр пробы	Число дней пребывания в стационаре	Описание состояния при регистрации летучих соединений
В2	В2Р8*	2	Натошак
	В2Р12	3	Натошак
	В2Р36	10	Натошак
	В2Р36/2	10	Через 3 ч после еды
В5	В5Р1	1	Натошак
	В5Р4	7	Натошак
В6	В6Р3	1	Натошак
	В6Р4	2	Через 3 ч после еды
	В6Р5	3	Натошак
В7	В7Р3	1	Натошак
	В7Р5	2	Натошак
	В7Р6	3	Через 3 ч после еды
	В7Р9	4	Натошак
	В7Р13	5	Натошак
	В7Р17	8	Натошак
	В7Р19	9	Натошак
	В7Р22	10	Натошак
В9	В9Р6	1	Натошак
	В9Р7	2	Натошак
	В9Р8	2	Через 3 ч после еды
	В9Р11	3	Натошак
	В9Р17	6	Натошак
	В9Р20	7	Натошак
	В9Р22	8	Через 3 ч после еды
	В9Р23	9	Натошак

• Буква “Р” в шифре пробы означает, что легколетучий профиль измеряли на правой руке.

шилось – приблизилось к группе “норма”, поэтому можно судить о положительном влиянии подобранного лечения и режима питания на организм пациента;

– Группа V объединяет пробы пациента В2, находящегося в состоянии эмоционального возбуждения. Особенностью группы V является доминирующее присутствие гормонов стресса (адреналин, норадреналин) или продуктов их метаболизма в выделениях кожи.

Состояние пациента В2 по результатам сканирования летучего профиля сенсорами ЭНД на момент выписки относительно скомпенсировано после проведения лечения. Это говорит о не критичном нарушении метаболизма, которое может на данном этапе и состоянии быть скорректиро-

вано нелекарственными подходами и регулировкой режимов питания и подвижности.

Рассмотрено изменение состава летучих соединений по МГК-модели в динамике для пациента В7, который страдает нарушением углеводного и липидного обмена, отнесенного при поступлении в группу “Ожирение с группой риска по развитию СД 2 типа” (рис. 4). На полученном графике счетов можно выделить три области (рис. 4):

– Группа I объединяет измерения газового профиля людей группы “Норма”;

– Группа II объединяет измерения пациента В7 в первые дни после поступления в стационар и назначения ему лечения, также в эту группу попа-

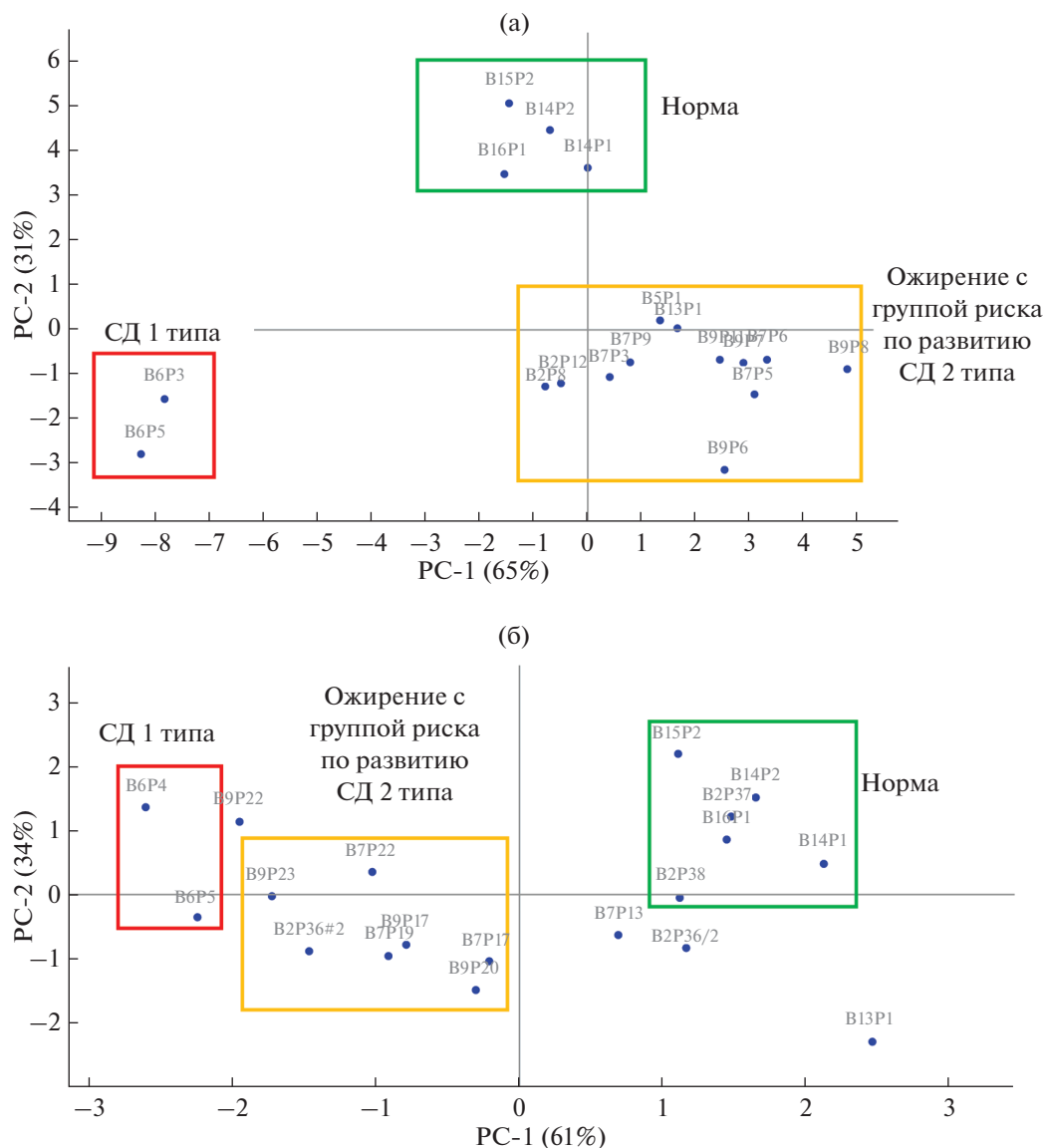


Рис. 2. Графики счетов МГК-модели, связанные с состоянием пациентов стационара на момент поступления (а) и при выписке (б).

дает испытуемый В13, у которого установлена неалкогольная жировая болезнь печени;

– Группа III объединяет измерения газового профиля кожи правой руки пациента В7 во второй половине лечения и при выписке. Можно заключить, что от момента поступления и до выписки качественно меняется состав легколетучего метаболома, что указывает на наличие определенного отклика организма на лечение и диету, но значимого смещения состояния к норме, как у пациента В2, не зафиксировано, т.е. необходима корректировка лечебной тактики.

Аналогично рассмотрена МГК-модель для пациента В9 с нарушениями липидного и углеводного обмена с впервые выявленным сахарным

диабетом 2 типа, находящегося на стадии декомпенсации (рис. 5). В этом случае пробы можно разделить на четыре группы:

– Группа I объединяет измерения газового профиля людей из группы “Норма”;

– Группа II объединяет измерения пациента В9 в первые дни после поступления в стационар и назначения ему лечения, также в эту группу попадает испытуемый В13, у которого установлена неалкогольная жировая болезнь печени;

– Группа III объединяет пробы газового профиля пациента В9, находящегося во второй половине стационарного лечения. Как видно из графика, полученное лечение качественно меняет состав легколетучего метаболома организма, но

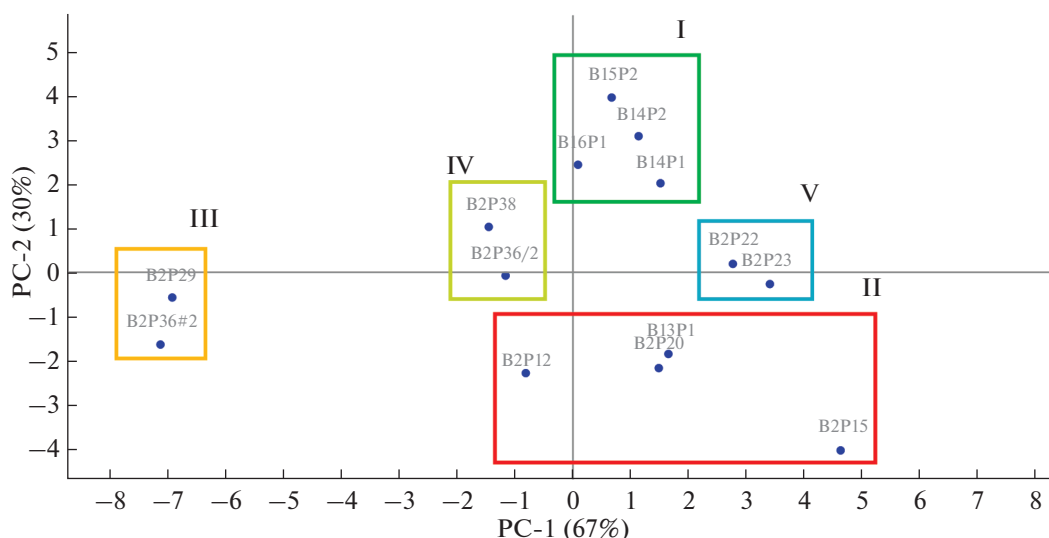


Рис. 3. График счетов, отображающий изменение состояния пациента В2 в динамике прохождения лечения.

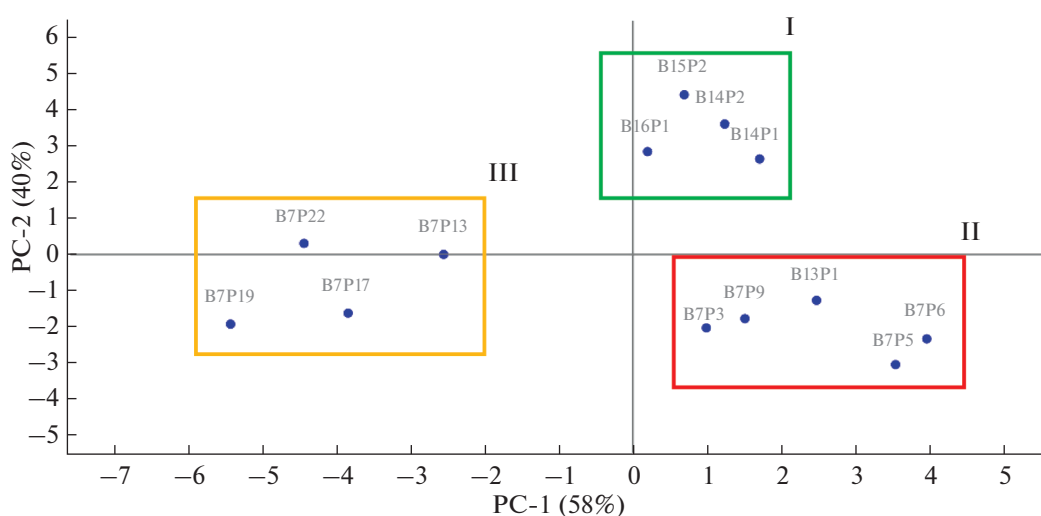


Рис. 4. График счетов, отображающий изменение состояния пациента В7 в динамике прохождения стационарного лечения.

значимо к группе “Норма” состояние на выписке не приблизилось;

– Группа IV объединяет пробы пациента В9 в момент после принятия натошак лекарственных средств (капельница). При этом заметно смещение таких проб в сторону нормы, т.е. употребление назначенных лекарств положительно влияет на состояние организма пациента в конкретный момент времени. В то же время по окончании стационарного лечения смещения проб газового профиля к норме, как у пациента В2, не установлено, т.е. организм слабо поддается компенсации при назначенном лечении.

Для пациента В6, страдающего сахарным диабетом 1 типа в лабильном течении, на стадии коррективки дозы вводимого инсулина согласно МГК-модели аналогично наблюдается малая эффективность лечения или изменение состояния во время пребывания в стационаре (рис. 6). В данном случае пробы ранжируются на три группы: группа I – “Норма”; группа II объединяет пробы газового профиля пациента В13, у которого установлена неалкогольная жировая болезнь печени; к группе III относятся пробы летучего метаболома пациента В6, находящегося на стадии начала подбора и регулирования дозы инсулина. Как можно заметить по графику счетов (рис. 6), на

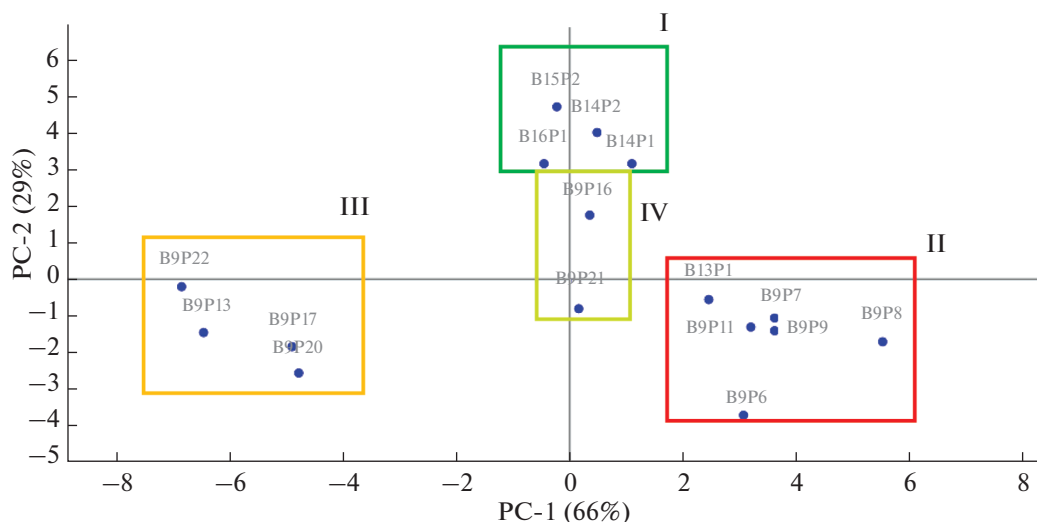


Рис. 5. График счетов, отображающий изменение состояния пациента В9 в динамике прохождения лечения.

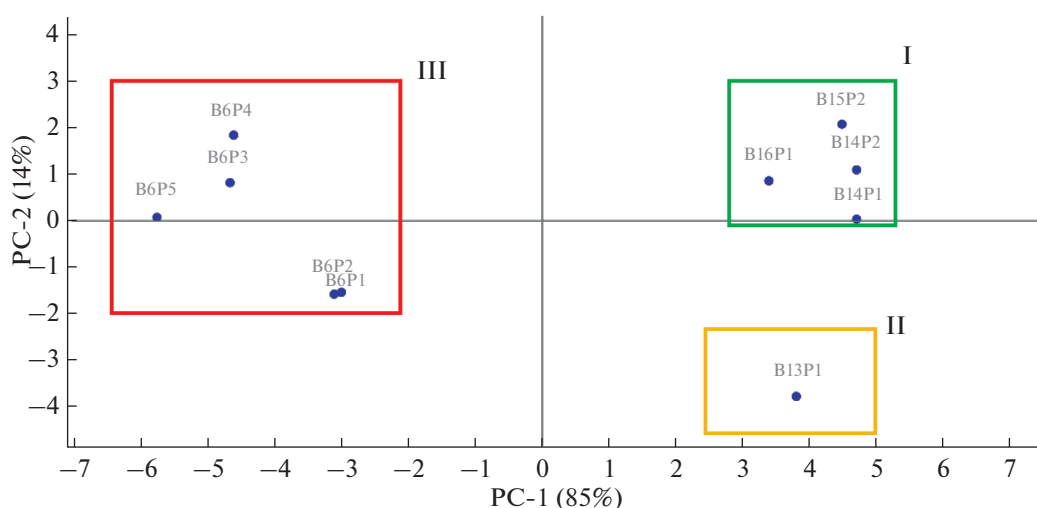


Рис. 6. График счетов, отображающий изменение состояния пациента В6 в динамике прохождения лечения.

этапе измерений нет смещения проб к группе I, поэтому можно говорить о необходимости дальнейшей корректировки дозы.

Графики счетов для пациентов В2, В7 и В9 имеют схожий характер, следовательно, по логике нашего подхода состояние пациентов и их диагнозы должны быть идентичными, что соответствует установленным для них диагнозам в медицинском описании.

Примеры показывают, что пациенты эндокринологического профиля из одной группы условного первичного деления по-разному изменяют свое состояние и при проведении типовых исследований, и корректировок в стационаре, т.е. на-

лицо персональная особенность протекания процессов у пациентов.

По совокупности всех данных установлены границы принятия решения о ранжировании результатов сканирования летучего профиля рук детей на группы с более конкретным описанием нарушения метаболических реакций, которые приводят к ожирению: “Норма”, “Нарушение липидного обмена”, “Нарушение углеводного обмена” (табл. 3). Из табл. 3 видно, что области многих параметров частично перекрываются, поэтому при ранжировании проб на классы нужно использовать именно совокупность оптимизированных параметров.

Оценили возможность разработки простого алгоритма для быстрого принятия решения лече-

Таблица 3. Границы параметров “электронного носа” для ранжирования биопроб на классы ($n = 5$, $\alpha = 0.05$)

Параметр	Номер на диаграмме	“Норма”	“Нарушения липидного обмена”	“Нарушения углеводного обмена”
$A_{1/5}$		0.27 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.15 ± 0.01
$A_{1/8}$		0.47 ± 0.06	0.59 ± 0.04	0.47 ± 0.03
$A_{2/5}$		0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.01	0.18 ± 0.01
$A_{2/6}$	1	1.3 ± 0.1	0.97 ± 0.03	1.0 ± 0.1
$A_{2/8}$	2	0.43 ± 0.02	0.66 ± 0.03	0.58 ± 0.03
$A_{3/5}$	4	0.84 ± 0.08	0.92 ± 0.04	0.62 ± 0.04
$A_{4/5}$	5	0.93 ± 0.09	1.1 ± 0.1	0.74 ± 0.03
$A_{6/8}$	3	0.33 ± 0.01	0.69 ± 0.04	0.56 ± 0.04
$A_{7/8}$		0.34 ± 0.04	0.45 ± 0.03	0.39 ± 0.03
ω_3		20 ± 1	21 ± 1	19 ± 1
ω_4		22 ± 2	26 ± 1	23 ± 1
ω_5		24 ± 1	23 ± 1	30 ± 1
ω_8		13 ± 1	9 ± 1	10 ± 1

щим врачом без подробного анализа всей совокупности информативных данных, которые автоматически рассчитываются в программном обеспечении ЭНД [12]. Для этого в границах вариации каждого из параметров для выбранных групп их пронормировали дважды. При этом из набора исключили параметры, которые сближают данные из-за их минимального вклада в ранжирование на выбранные группы. Пять значительно различающихся для групп нормированных параметров тесно связаны с природой выделяющихся соединений. Их совокупность является типовым “следом” набора химических веществ для групп “Норма”, “Нарушения липидного обмена”, “Нарушения углеводного обмена” (табл. 4).

По всей выборке данных пациентов, которые по диагнозам отнесены в одну группу (особенно “Норма”), установлены надежные границы вариации суммарного показателя – индекса (S.I.), отражающего особенность состава летучих соединений кожи, фиксируемых сенсорами ЭНД из набора Bio[©] (табл. 4). Установлено, что графические типовые “следы” смеси соединений, выделяемых кожей добровольцев из разных групп,

значительно различаются и отражают нарушения нормальной траектории метаболических процессов липидного и углеводного обмена. Значительно выделяется и суммарный показатель набора летучих веществ кожи для группы “Нарушения липидного обмена”. Это доказывает высокую чувствительность набора сенсоров ЭНД к веществам-маркерам нарушений липидного обмена и правильность методологии разработки подходов для этих исследований.

Проследили устойчивость методики тест-расчета и оценки нарушений без МГК-модели по данным, которые непосредственно регистрируются в программном обеспечении прибора, а также информативность получаемых данных для педиатра во время нахождения в стационаре (табл. 5). Это – наиболее простые расчетные данные, не требующие моделирования и специального программного обеспечения прибора. Может ли предложенный подход решить главные задачи, которые интересуют специалистов при мониторинге состояния пациентов во время пребывания в стационаре – оценить изменения с момента последнего контроля; влияние соблюдения правил

Таблица 4. Типовые “следы” химического состава смеси летучих соединений кожи для установления нарушения метаболизма при ожирении

Типовые “следы” летучих соединений кожи	Наименование групп	Границы суммарного индекса S.I.
<p>Ряд 1 — группа “Норма”</p> <p>Ряд 2 — группа “Нарушения липидного обмена”</p> <p>Ряд 3 — группа “Нарушения углеводного обмена”</p>	<p>Ряд 1 – группа “Норма”</p> <p>Ряд 2 – группа “Нарушения липидного обмена”</p> <p>Ряд 3 – группа “Нарушения углеводного обмена”</p>	<p>1.0–20</p> <p>60–100</p> <p>0–0.80</p>

питания на состояние и метаболические пути; правильность подбора препаратов, назначений; уточнение диагноза?

По данным для пяти пациентов и одного добровольца, который соблюдал диету в одинаковый с пациентами период времени, оценили информативность и правильность предложенных качественных показателей: “следа” летучих соединений кожи и суммарного индекса метаболизма S.I. Правильность данных оценивали по предсказанию отнесения к выбранным группам и установленному диагнозу нарушения углеводного или липидного обмена (табл. 6). Установили, что наиболее надежно выявляется доминирующее нарушение метаболического пути превращения липидов. Сенсоры в массиве ЭНД хорошо настроены именно на мониторинг этой патологии. При этом чувствительность реакции сенсоров на изменения состава летучих соединений кожи также велика и позволяет отследить влияние диеты на степень патологии, выявить сопутствующие изменения. Подход позволил выявить неспецифическое нарушение липидного обмена у взрослого добровольца, которого следовало бы в обучающей выборке отнести в группу с угрозой риска нарушения липидного обмена. Результаты биохимического анализа крови подтвердили предположение. У добровольца зафиксирован завышенный уровень гли-

церидов, холестерина высокой и низкой плотности, АЛТ. Это с высокой вероятностью свидетельствует о серьезных нарушениях метаболического пути липидов в печени, формирования угрозы развития ожирения. Чувствительность способа мониторинга изменений в метаболизме в условиях стационара составляет не менее 80%. Специфичность к нарушениям липидного обмена – 100%, СД 1 типа – 100%, при смешанных патологиях варьируется от 70 до 85%.

В ходе систематического 4-летнего исследования положительно оценена возможность проведения мониторинга газовой смеси соединений, выделяемой кожей на предплечье рук, без предварительного разделения и отбора при помощи массива восьми пьезосенсоров с наноструктурированными модификаторами на сенсорах “электронного носа – диагноста”. Положительно оценена возможность применения подхода сканирования летучего профиля кожи на предплечье в течение 3–6 мин для ранжирования детей с ожирением на классы, связанные с важнейшими социальными значимыми заболеваниями и состояниями с нарушением липидного и углеводного обмена. Предложены простые параметры, рассчитываемые в программном обеспечении ЭНД, которые позво-

Таблица 5. Изменения нормированных характеристик “электронного носа – диагноста” для пациентов эндокринологического отделения с разными патологиями и нормы

Маркер проб	Точка контроля	Показатели состава смесей веществ кожи						“След” летучих соединений кожи
		$A_{2/6}$	$A_{2/8}$	$A_{6/8}$	$A_{3/5}$	$A_{4/5}$	S.I.	
B2	Поступление	1.1	0.41	0.39	0.92	1.1	0.10	
	Выписка	1.0	0.57	0.54	0.65	0.75	0.10	
B3	Поступление	0.95	0.64	0.68	1.0	1.2	9	
	Выписка	0.96	0.64	0.67	0.55	0.68	0.10	
B6	Поступление	1.1	0.66	0.57	0.65	0.76	0.50	
	Выписка	0.91	0.61	0.67	0.54	0.68	0.10	
B7	Поступление	0.90	0.67	0.74	0.85	0.99	4	
	Выписка	1.1	0.52	0.49	0.62	0.76	0.10	
B9	Поступление	0.86	0.79	0.92	0.89	1.1	100	
	Выписка	0.98	0.52	0.53	0.58	0.73	0	
B13	Начало контроля (кривая пунктир)	1.0	0.66	0.66	0.90	1.1	14	
	Выход после диеты	0.96	0.53	0.60	0.87	0.90	9	

* Пунктирной линией отмечены данные при поступлении в стационар, сплошной – при выписке.

Таблица 6. Оценка надежности предложенных параметров для быстрого мониторинга состояния (в таблице перечислены установленные нарушения обмена по разным параметрам массива сенсоров)

Результаты	Маркировка проб					
	B2	B3	B6	B7	B9	B13
Суммарный индекс S.I.	Углеводный обмен	Липидный и углеводный обмен	Углеводный обмен	Норма/углеводный обмен	Липидный; углеводный неясный	Норма
“След” летучих соединений кожи	Углеводный обмен	Липидный и углеводный обмен	Углеводный обмен	Липидный обмен	Липидный; начальный углеводный обмен	Липидный обмен/норма
Комментарий	Углеводный обмен, не является функциональным	Липидный обмен, корректируется в стационаре	Устойчивая патология, не корректируется	Липидный обмен, корректируется в стационаре	Липидный обмен, корректируется в стационаре	Хорошо корректируется диетой
Соответствие диагнозу	Не соответствует	+	+	Сложно принять решение	+	+

ляют наблюдать изменения метаболических процессов в условиях стационара у пациентов с ожирением с применением портативного прибора с быстрым и простым измерением летучих соединений кожи. Исследование позволяет говорить о новых возможностях больницы медицины с применением современных технологий и алгоритмов обработки данных от сложных до простых с выраженной персонализацией.

Работа частично выполнена в рамках гранта “УМНИК-2019” з/к №15477ГУ/2020 от 04.07.2020 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dietz W.H.* Health consequences of obesity in youth: Childhood predictors of adult disease // *Pediatrics*. 1998. V. 101. P. 518.
2. *Elgar F.J.* Validity of self-reported height and weight and predictors of bias in adolescents // *J. Adolesc. Health*. 2005. V. 37. p. 371.
3. Подростковое ожирение и связанное с ним поведение: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 годы: наблюдения по итогам совместного межнационального исследования ВОЗ “Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья” (HBSC). URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329418> (дата обращения 14.02.2022).
4. *Литвицкий П.Ф.* Патолофизиология: Учебник: 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. Т. 1.
5. *Кучменко Т.А., Доровская Е.С., Менжулина Д.А., Чубаров Т.В.* Оценка возможности применения “электронного носа” для мониторинга отклонений при функциональном ожирении детей в условиях стационара. Неинвазивная диагностика без отбора проб // *Журн. аналит. химии*. 2022. Т. 77. № 12. <https://doi.org/10.31857/S0044450222120088>
6. *Poncette Akira-Sebastian, Wunderlich M. M., Spies C., Heeren P., Vorderwülbecke G., Salgado E., Kastrup M., A Feufel M., Balzer F.* Patient monitoring alarms in an intensive care unit: observational study with do-it-yourself instructions // *J. Med. Internet Res.* 2021. T. 23. V. 5. p. 26494. <https://doi.org/10.2196/26494>
7. *Weenk M., van Goor H., Frietman B., Engelen L.J., van Laarhoven C.J., Smit J., Bredie S.J., van de Belt T.H.* Continuous monitoring of vital signs using wearable devices on the general ward: Pilot study // *JMIR mHealth and uHealth*. 2017. T. 5 V. 7. p. 91. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7208.PMID28679490>
8. *Weenk M, Bredie S.J., Koeneman M., Hesselink G., van Goor H, van de Belt T.H.* Continuous monitoring of vital signs in the general ward using wearable devices: Randomized controlled trial // *J Med. Internet Res.* 2020. T. 22. V. 6. p. 15471.

- <https://doi.org/10.2196/15471> PMID:32519972;PMCID: PMC7315364
9. *Rossum M.C., Vlaskamp L.B., Posthuma L.M.* Adaptive threshold-based alarm strategies for continuous vital signs monitoring // *J. Clin. Monit. Comput.* 2022. Т. 36. V. 2. p. 407.
<https://doi.org/10.1007/s10877-021-00666-4>
 10. *Кучменко Т.А., Доровская Е.С., Менжулина Д.А., Умарханов Р.У.* Мобильное устройство на основе массива сенсоров для анализа биопроб малого объема. Патент на изобретение 2764964 С1. Заявка № 2021110885 от 16.04.2021. Оpubл. 24.01.2022.
 11. *Кучменко Т.А., Доровская Е.С., Босикова Ю.Н., Сметанкина А.В., Битюкова В.В.* Применение “электронного носа” на пьезосенсорах для сканирования летучих соединений гинекологических проб // *Журн. аналит. химии.* 2021. Т. 76. № 7. С. 634. (*Kuchmenko T.A., Dorovskaya E.S., Bosikova Y.N., Smetankina A.V., Bityukova V.V.* Application of an electronic nose based on piezoelectric sensors for scanning volatile compounds of gynecological tests // *J. Anal. Chem.* 2021. V. 76. № 7. P. 868.)
 12. *Кучменко Т. А., Мураховский И. А., Менжулина Д. А.* Программа “Health by smell of skin (Hsmellsoft)” для фиксирования, расчета, представления и описания данных односенсорного гаджета. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021662698, 03.08.2021. Заявка № 2021616688 от 29.04.2021.