

На правах рукописи

ГОМБОЕВА Саяна Сергеевна

ИССЛЕДОВАНИЕ ГАЗОВЫДЕЛЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ
МЕТОДОМ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ
СПЕКТРОСКОПИИ

03.01.02 – биофизика

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов – 2013

Работа выполнена в ФГБУН «Институт оптики атмосферы им. В.Е Зуева» Сибирского отделения РАН (г. Томск).

- Научные руководители:** доктор физико-математических наук, профессор Кистенев Юрий Владимирович
доктор медицинских наук, профессор Чуйкова Кира Игоревна
- Официальные оппоненты: Петров Владимир Владимирович, доктор физико-математических наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского», кафедра прикладной физики, профессор
- Хохлова Наталья Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней, доцент
- Ведущая организация ФГАОУ ВПО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

Защита состоится 28 июня 2013 г. в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д212.243.05 на базе ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского » по адресу 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. 3, ауд. 34.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского».

Автореферат разослан 21.05.2013

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.ф.-м.н., профессор



В.Л. Дербов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования

В настоящее время проблема диагностики и лечения вирусных гепатитов является чрезвычайно актуальной ввиду роста инфицированности населения вирусами гепатитов, частой хронизации процесса при гепатитах В и С и возникновения отдаленных последствий в виде онкологических заболеваний, ранней инвалидизации населения, а также дороговизны лечения хронических форм [Михайлов, 2003; Шаханина, Радутто, 2009; Соринсон, 1998; Майер, 1999; Вирусные гепатиты ..., 2012]. Анализ официальных статистических материалов позволяет указать на эпидемиологическую значимость вирусных гепатитов в структуре инфекционной патологии [Инфекционные болезни ..., 2009; Шаханина, Радутто, 2009; Статистические данные о гепатитах, 2009; Якимов, 2010; Онищенко, 2009; Вирусные гепатиты ..., 2012]. При этом приоритет стандартизации оказания медицинской помощи отдан хроническим вирусным гепатитам, отраженный в приказах Минздравсоцразвития РФ от 23.11.2004 N 260 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гепатитом В, хроническим гепатитом С"; N 634 от 13.10.2005 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим активным гепатитом в сочетании с хроническим гепатитом С"; N 571 от 21.07.2006 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим вирусным гепатитом", что указывает на высокую значимость хронических вирусных гепатитов, являющихся в большинстве случаев продолжением развития острого процесса при неправильной тактике ведения пациента, в том числе при несвоевременной диагностике. Преобладание иннапаратных, стертых и без-

желтушных форм острых гепатитов, а также инвазивность методов лабораторного подтверждения диагноза у потенциально контагиозных пациентов определяют необходимость разработки новых методов ранней диагностики вирусных гепатитов.

Проведенные ранее работы доказали возможность диагностики заболеваний различных органов и систем с помощью анализа газовой выделений [Chen, 1970; Хышиктуев, 1999; Phillips, 2003; Kharitonov, 2004; Степанов, 2005; Identification of ammonia ..., 2005]. В гепатологии теоретическими предпосылками этого направления послужили данные о наличии специфических газообразных веществ при заболеваниях печени (цирроз печени различной степени тяжести и этиологии, хронический активный гепатит, жировая дистрофия, алкогольную болезнь печени, лекарственный гепатит, пересадка печени): аммиак, алканы (бутан, пентан и др.), серосодержащие вещества (меркаптаны, диметилсульфид и др.) и прочие [Chen, Zieve, Mahadevan, 1970; Hiroshi, Masaya, Nariyoshi, 1978; Патологическая физиология ..., 1994; Pat. 7247137 ..., 2007; Pat. 7261692 ..., 2007; Степанов, 2005; Identification of ammonia ..., 2005; Awano, Ansai, Takata, 2008; GC-MS analysis ..., 2008]. При этом основная часть исследований отводится хроническим заболеваниям печени, анализу отдельных высококонцентрированных компонентов в выдыхаемом воздухе. При этом большинство летучих молекул – маркеров не являются специфичными, и анализ профиля маркеров существенно информативнее. Выбор изучаемого диапазона 9-11 мкм обоснован, тем, что фундаментальные колебательно-вращательные переходы молекул-маркеров, описанных выше, находятся в этой области.

Все вышеизложенное послужило поводом для изучения обобщенной оценки многокомпонентных газообразных биопроб в области 9-11 мкм у пациентов с ОВГ с последующим обоснованием возможности внедрения данного метода исследования как одного из диагностически ценных неинвазивных инструментов.

В соответствии с актуальностью работы была определена **цель работы** – изучить специфичность газовыделений (выдыхаемый воздух, испарения с поверхности кожи, испарения соскоба с языка и испарения мочи) у больных с ОВГ А, В, С методом оптико-акустической лазерной спектроскопии.

На основании поставленной цели последовательно решались следующие **задачи**:

1. Провести анализ спектров поглощения газовыделений в области 9-11 мкм (выдыхаемый воздух, испарения с поверхности кожи, испарения соскоба с языка, испарения мочи) методом оптико-акустической лазерной спектроскопии у больных ОВГ А, В и С в желтушный период и у здоровых респондентов.

2. Выявить взаимосвязь спектров поглощения газовыделений в области 9-11 мкм с клинико-биохимическими показателями у больных ОВГ.

3. Оценить диагностическую информативность спектров поглощения газовыделений у больных ОВГ в области 9-11 мкм.

4. Разработать методику для дополнительной диагностики ОВГ по данным спектрального анализа.

Научная новизна

Показана идентичность спектров поглощения газовыделений (выдыхаемый воздух, испарения соскоба с языка, испарения мочи) в области 9-

11 мкм у больных с ОВГ средней степени тяжести в желтушный период вне зависимости от этиологии гепатита и их отличие от спектров поглощения газовыделений у здоровых добровольцев. Спектры поглощения испарений с кожных покровов живота, груди и спины у пациентов с ОВГ в области 9-11 мкм различаются в зависимости от выявления маркеров вирусных гепатитов (анти HAV IgM, HBsAg и суммарные анти HCV).

Установлена взаимосвязь спектров поглощения газовыделений у пациентов с ОВГ в области 9-11 мкм с клиническими синдромами (синдром желтухи и интоксикации), а также с биохимическими показателями крови (билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, ПТИ).

Получены высоковалидные математические модели, позволяющие диагностировать ОВГ в период желтухи, на основе коэффициентов поглощения выдыхаемого воздуха (диагностическая эффективность – 85%), испарений с кожных покровов груди (диагностическая эффективность – 86,25%), испарений с кожных покровов живота (диагностическая эффективность – 85%), испарений с кожных покровов спины (диагностическая эффективность – 87,5%) в области 9-11 мкм.

Научно-практическая значимость работы

На основании результатов анализа вероятности распределения респондентов на здоровых добровольцев и пациентов с ОВГ по коэффициентам поглощения газовыделений (выдыхаемого воздуха, испарений с поверхности кожи, испарений соскоба с языка и испарений мочи) на разных длинах волн в области 9-11 мкм, предложены математические модели, позволяющие оперативно неинвазивным методом диагностировать ОВГ в период желтухи по данным спектрального анализа газовых проб в области 9-11 мкм.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Спектры поглощения газовой выделений (выдыхаемого воздуха, кожных покровов груди, спины и живота, испарений с налета языка и испарений мочи) в области 9-11 мкм у пациентов с ОБГ и у условно здоровых респондентов достоверно различаются.

2. Установлена идентичность спектров поглощения газовой выделений (выдыхаемый воздух, испарения соскоба с языка, испарения мочи) в области 9-11 мкм у пациентов с ОБГ, инфицированных вирусами гепатитов: А, В, С, что позволяет судить об однотипности метаболических нарушений у данных пациентов, сопровождающихся выделением легких молекул – маркеров, в частности, связанных с оксидативным стрессом, нарушением кислотно-основного равновесия и образованием серосодержащих веществ. Спектры поглощения испарений с кожных покровов живота, груди и спины в области 9-11 мкм у пациентов с ОБГ различаются в зависимости от выявления маркеров вирусных гепатитов (анти-НAV IgM, HBsAg и суммарные анти-НСV).

3. Установлены взаимосвязи между степенью интоксикации, выраженностью желтухи и спектрами поглощения испарений мочи в области 9-11 мкм. Спектры поглощения газовой выделений (выдыхаемого воздуха, кожных покровов и испарений с налета языка) в области 9-11 мкм у пациентов с ОБГ не зависят от пола, возраста, интенсивности желтухи и интоксикации, клинических симптомов заболевания (гепатомегалия, спленомегалия) и результатов УЗИ печени.

4. Выявлена взаимосвязь основных биохимических показателей у больных ОБГ со спектрами поглощения газовой выделений в области 9-11 мкм: положительная корреляция – уровня общего билирубина со спек-

трами поглощения выдыхаемого воздуха, испарений с кожи живота и испарений мочи, а также уровня активности АЛТ и спектров поглощения испарений с кожи спины и испарений мочи и активности АСТ и спектров поглощения испарений мочи; отрицательная корреляция – количества общего белка и спектров поглощения выдыхаемого воздуха, испарений с кожи спины, живота, груди и испарений мочи, а также уровня ПТИ и спектров поглощения испарений с кожи живота.

5. Получены высоковалидные математические модели, позволяющие диагностировать ОВГ в период желтухи, на основе коэффициентов поглощения выдыхаемого воздуха (диагностическая эффективность – 85%), испарений с кожных покровов груди (диагностическая эффективность – 86,25%), испарений с кожных покровов живота (диагностическая эффективность – 85%), испарений с кожных покровов спины (диагностическая эффективность – 87,5%) в области 9-11 мкм.

Апробация и публикации. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на 64-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2009), XV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные техника и технологии» (г. Томск, 2009г.), VIII Российско-германской научно-практической конференции «Инновации в медицине. Социально значимые инфекции» (г. Новосибирск, 2009г.), 15-ой Российской конференции «Гепатология сегодня» (г. Москва, 2010г.), школе-конференции «Лазеры и лазерные технологии» (г. Томск, 2010г.), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биомедицин-

ская инженерия и биотехнология» (г. Курск, 2011г.), XVII Международном симпозиуме «Оптика атмосферы и океана. Физика атмосферы» (г. Томск, 2011г.), Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей «Актуальные вопросы инфекционной патологии у взрослых и детей» (г. Новокузнецк, 2011г.), конференции «Инфекционные болезни» (г. Томск, 2011г.), Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 115-летию первой в России кафедры инфекционных болезней военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы» (г. Санкт-Петербург, 2011г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы бактериологии» (г. Томск, 2011г.), IV Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (г. Москва, 2012г.), XVIII Международном симпозиуме "Оптика атмосферы и океана. Физика атмосферы" (г. Иркутск, 2012г.), Всероссийской конференции «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (г. Саратов, 2012г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 2 в рецензируемых изданиях, входящих в перечень, рекомендованных ВАК при защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по тематике работы.

Достоверность результатов и выводов диссертации подтверждается большим объемом проанализированного материала исследования и использованием методов анализа в среде *Statistica 6.0*, *SPSS 11.5*, *VidaExpert*, *ICSM*, *ICSM_IND*.

Личный вклад соискателя. Результаты, составившие основу диссертации, получены лично автором. Им подготовлен аналитический обзор зарубежных и отечественных источников литературы, осуществлен отбор методов исследования и статистической обработки полученных материалов, подобраны группы обследуемых, статистически обработан и интерпретирован полученный материал, сформулированы выводы. В совместных публикациях вклад автора составил 25-33,3%.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов. Работа иллюстрирована 9 рисунками, 15 таблицами. Библиографический указатель включает 117 источников, из которых 46 – публикации иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Работа с исследуемыми пациентами с ОВГ проводилась на базе инфекционного отделения МКЛПМУ «Городская больница №3» г. Томска. Набор материала осуществлялся с 2009 по 2012 гг. Объект исследования – газовыделения у больных ОВГ А, В, С в период желтухи.

В ходе исследования было обследовано 80 человек, мужчины и женщины в возрасте 18-45 лет (средний возраст составлял $26,71 \pm 5,96$ лет). Для представителей контрольной группы в количестве 30 человек (20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 21-45 лет) основополагающим критерием было отсутствие в крови анти-HAV IgM, HBs-Ag или анти-HBs, анти-HBcog-IgM, HBe-Ag, анти-HBe-Ag, анти-HCV, анти-HCV-IgM при соматическом благополучии испытуемого. Основную группу соста-

вили 50 пациентов (26 женщин и 24 мужчины в возрасте от 18-41 лет) с диагнозом – ОВГ (А, В, С) средней степени тяжести в период разгара заболевания (2 неделя желтушного периода), из них 22 человека имели клинический диагноз ОВГ А, 16 – ОВГ В и 12 – ОВГ С.

Диагноз ОВГ устанавливался на основании стандартных клинико-лабораторных критериев. Лабораторные и инструментальные методы исследования больных ОВГ включали в себя: общий анализ крови; биохимический анализ крови (содержание общего и прямого билирубина, общего белка, активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, уровень тимоловой пробы и др.); общий анализ мочи; УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки; анализ крови на маркеры вирусных гепатитов методом ИФА (анти-HAV IgM, HBs-Ag или анти-HBs, анти-HBcog-IgM, HBe-Ag, анти-HBe-Ag, анти-HCV, анти-HCV-IgM, анти-HDV IgM, анти-HEV IgM), для исключения паразитарной инвазии (описторхоз и др.) проводилось били- и копроовоскопическое исследование. Оценка интоксикационного синдрома проводилась по специально разработанной шкале в баллах, где количество симптомов интоксикации соответствовало числу баллов. Для оценки интенсивности желтухи при ОВГ была разработана шкала по уровню общего билирубина в крови.

У всех участников исследования был проведен забор следующих проб по модифицированной методике: выдыхаемый воздух, испарения с поверхности кожи в области грудины, межлопаточной области, передней поверхности живота, испарения соскоба с языка и испарения мочи.

Для анализа газовых проб использовался внутривибраторный лазерный оптико-акустический сенсор ИЛРА-1 (производство ЗАО "ЭльСи-Эс Фасилити Менеджмент", г. Новосибирск) на основе CO₂ лазера с диа-

пазоном перестройки 9,2 – 10,8 мкм. Принцип действия сенсора основан на использовании оптико-акустического эффекта, который заключается в возникновении акустических колебаний в газовой смеси вследствие преобразования части резонансно поглощенной смесью энергии повторяющихся импульсов лазерного излучения в тепловую. Регистрация акустических колебаний осуществляется микрофоном [Приложения лазеров ..., 2007; Оптико-акустическая спектроскопия, 2012]. Для уменьшения влияния случайных погрешностей проводилось 10-кратное сканирование каждой пробы в области перестройки лазера.

Для анализа спектров поглощения газовыделений обследуемых использовались различные методы обработки данных, в том числе, метод интегральной оценки состояния биообъектов, метод главных компонент, методы статистической обработки данных.

Анализ спектров поглощения газовыделений больных проводился с помощью метода интегральной оценки состояния (ИО). Оценка состояния биосистемы производилась по отношению к ее эталонному состоянию [Фокин, 2004]. В соответствии с ГОСТом Р 53022.3-2008 в качестве последнего для человека было выбрано состояние здорового организма. Однако в связи со спецификой используемого метода анализа, на первом этапе работы при проведении сравнительного анализа ИО спектров поглощения газовыделений у пациентов с ОВГ разной этиологии и у «условно» здоровых респондентов нами в качестве референтного состояния была принята совокупность спектров поглощения газовыделений 22 пациентов с ОВГ А. Основанием к такому формированию референтной группы является особенность этиопатогенетических механизмов данного патологического состояния, детерминирующего направленность метабо-

лических нарушений у этих пациентов и, соответственно, специфичность газовыделений в данной выборке в отличие от газовыделений «условно» здоровых респондентов. Расчет ИО состояния реализовывался с помощью программного продукта *ICSM* и *ICSM_IND*, разработанного на кафедре медицинской и биологической кибернетики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России [Фокин, 2009].

Для ранжирования факторов с выделением ведущих, в наибольшей степени влияющих на описание состояния пациентов, страдающих ОБГ разной этиологии, нами применен метод главных компонент, который позволяет оптимально уменьшить размерность исходных многомерных данных путем перехода к новым переменным (главным компонентам), являющимся некоррелированными нормированными линейными комбинациями исходных наблюдаемых переменных [Метод главных ..., 2009; Электронный учебник ..., 2001]. Для обработки данных использовалась программа *VidaExpert*.

Статистическая обработка результатов проведена по общепринятой методике вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ «Statistics for Windows®» версия 6,0 и SPSS версия 11.5.

Результаты и обсуждение

На первом этапе нашей работы показано, что ИО спектров поглощения газовыделений в области 9-11 мкм у пациентов с ОБГ и у условно здоровых респондентов достоверно различаются. Установлена идентичность спектров поглощения выдыхаемого воздуха, испарений с поверхности кожи спины, испарений соскоба с языка и мочи в области 9-11 мкм у пациентов с ОБГА, В, С, что позволяет судить об однотипности метаболических нарушений у данных пациентов, сопровождающихся выде-

лением легких молекул – маркеров, в частности, связанных с оксидативным стрессом, нарушением кислотно-основного равновесия и образованием серосодержащих веществ.

В табл. 1 представлены различия ИО спектров поглощения испарений с кожных покровов живота, груди и спины у пациентов при наличии и отсутствии маркеров ОВГ (анти-НАV IgM, HBsAg, суммарные анти-HCV).

Таблица 1

Значения ИО спектров поглощения газовой выделений в зависимости от выявления маркеров ОВГ методом ИФА

		анти НАV IgM			HBsAg			Сумм. антитела к HCV		
		“+”	“-”	p	“+”	“-”	p	“+”	“-”	p
		N=22	N=28		N=16	N=34		N=12	N=38	
ИО спектров поглощения испарений с кожи живота	в диапазоне 933-954см ⁻¹	1,97 (1,35-3,45)	1,17 (1,07-1,67)	0,04	2,02 (1,06-2,97)	1,53 (1,13-2,83)	0,56	1,07 (0,98-1,10)	1,72 (1,22-3,00)	0,02*
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	1,65 (1,24-2,99)	1,24 (1,05-1,89)	0,3	2,17 (1,45-2,89)	1,34 (1,09-2,49)	0,8	1,19 (1,12-1,24)	1,47 (1,09-2,70)	0,31
ИО спектров поглощения испарений с кожи груди	в диапазоне 933-954см ⁻¹	2,78 (2,23-3,76)	2,11 (1,63-3,57)	0,23	2,06 (1,85-2,28)	2,55 (2,03-3,82)	0,08	2,19 (2,02-2,75)	2,37 (1,95-3,63)	0,84
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	4,13 (2,89-5,69)	2,84 (2,18-5,25)	0,30	2,18 (2,11-2,25)	3,85 (2,55-5,74)	0,05*	3,54 (2,38-3,82)	3,59 (2,46-5,69)	0,89
ИО спектров поглощения испарений с кожи спины	в диапазоне 933-954см ⁻¹	4,13 (2,77-5,27)	3,10 (2,13-4,82)	0,59	2,45 (1,66-3,24)	4,13 (2,49-4,93)	0,11	4,63 (3,54-5,21)	3,10 (2,16-4,82)	0,46
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	6,33 (5,40-8,19)	4,07 (2,35-5,33)	0,03*	4,36 (2,68-6,05)	6,31 (2,29-7,15)	0,36	4,18 (3,05-5,81)	6,13 (2,61-7,13)	0,50

Примечание: p- уровень значимости, *p<0,05

Спектры поглощения испарений с кожных покровов живота, груди и спины в области 9-11 мкм у пациентов с ОВГ различаются в зависимости

от выявления маркеров вирусных гепатитов (анти HAV IgM, HBsAg и суммарные антитела к HCV).

Сравнительный анализ ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха, испарений с кожных покровов и испарений соскоба с языка у мужчин и женщин с ОБГ показал отсутствие различий по гендерному признаку, и только ИО спектров поглощения испарений мочи у мужчин и женщин имеют статистически значимые различия (4,35 (3,32-8,53) и 2,23 (1,84-3,65), $p < 0,05$).

У всех обследуемых больных ОБГ отмечались синдром желтухи (100%) и интоксикации (100%) разной степени выраженности. Корреляция ИО спектров поглощения газовыделений диапазонах частот 933-954 и 966-982 см^{-1} со степенью выраженности этих синдромов у больных с ОБГ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Корреляция ИО спектров поглощения газовыделений со степенью выраженности симптомов желтухи и интоксикации (в баллах)

		Синдром желтухи в баллах	Синдром интоксикации в баллах
ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха	в диапазоне 933-954 см^{-1}	-0,10	-0,06
	в диапазоне 966-982 см^{-1}	0,30	0,28
ИО спектров поглощения испарений с кожи живота	в диапазоне 933-954 см^{-1}	0,32	0,38
	в диапазоне 966-982 см^{-1}	0,01	-0,04
ИО спектров поглощения испарений мочи	в диапазоне 933-954 см^{-1}	0,35	0,58*
	в диапазоне 966-982 см^{-1}	0,46*	0,67*

ИО спектров поглощения испарений с кожи груди	в диапазоне 933-954см ⁻¹	-0,3	-0,1
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	-0,01	0,11
ИО спектров поглощения испарений с кожи спины	в диапазоне 933-954см ⁻¹	-0,24	-0,28
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	0,05	0,01
ИО спектров поглощения испарений соскоба с языка	в диапазоне 933-954см ⁻¹	0,20	0,38
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	-0,13	0,05

Примечание: p- уровень значимости, *p<0,05

Из табл. 2 видно, что имеется умеренная взаимосвязь между степенью интоксикации и значением ИО спектров поглощения испарений мочи в диапазоне 933-954см⁻¹ ($r=0,58$) и в диапазоне 966-982см⁻¹ ($r=0,67$). Также выявлена зависимость ИО спектров поглощения испарений мочи в диапазоне 966-982см⁻¹ со степенью выраженности желтухи ($r=0,46$). ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха, испарений с поверхности кожи и испарений соскоба с языка не зависят от степени выраженности синдромов желтухи и интоксикации.

Статистически значимые различия в показателях ИО спектров поглощения газовой выделений в диапазонах 933-954 и 966-982 см⁻¹ у пациентов с разными клиническими симптомами ОВГ, а именно наличие/отсутствие гепатомегалии, спленомегалии, а также диффузных изменений печени и увеличенных подпеченочных ЛУ (данные УЗИ), не определялись. При этом имеется тенденция к увеличению ИО спектров поглощения мочи в диапазоне 966-982см⁻¹ у пациентов с гепатомегалией, однако данная закономерность не является статистически значимой.

Результаты изучения корреляционных зависимостей значений ИО спектров поглощения газовой выделений с биохимическими показателями у пациентов с ОВГ представлены в табл. 3.

Таблица 3

Корреляция значений ИО спектров поглощения газовой выделений с биохимическими показателями у пациентов с ОВГ

		Общий билирубин	АЛТ	АСТ	Общий белок	ТП	ПТИ
ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха	в диапазоне 933-954см ⁻¹	0,08	-0,03	-0,26	-0,80*	-0,02	-0,19
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	0,46*	0,13	-0,04	-0,66*	0,06	-0,17
ИО спектров поглощения испарений с кожи живота	в диапазоне 933-954см ⁻¹	0,48*	-0,05	-0,09	-0,57*	0,22	-0,49*
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	0,10	-0,33	-0,41	-0,65*	0,20	-0,2
ИО спектров поглощения испарений с кожи груди	в диапазоне 933-954см ⁻¹	-0,22	-0,26	-0,24	-0,71*	-0,24	-0,16
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	0,29	-0,16	0,00	-0,32	0,16	-0,31
ИО спектров поглощения испарений с кожи спины	в диапазоне 933-954см ⁻¹	-0,23	0,44*	-0,30	-0,37	0,28	-0,15
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	0,10	0,43	-0,38	-0,59*	0,14	-0,10
ИО спектров поглощения испарений мочи	в диапазоне 933-954см ⁻¹	0,33	0,51*	0,32	-0,41	-0,08	-0,18
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	0,53*	0,63*	0,55*	-0,82*	0,19	-0,26
ИО спектров поглощения испарений соскоба с языка	в диапазоне 933-954см ⁻¹	0,28	0,24	0,11	-0,50	0,06	-0,01
	в диапазоне 966-982см ⁻¹	0,07	0,03	0,02	-0,43	0,08	-0,14

Примечание: p- уровень значимости, * p<0,05

Как видно из табл. 3, у больных ОВГ установлены статистически значимые корреляции уровня общего билирубина со значениями ИО

спектров поглощения выдыхаемого воздуха в диапазоне 966-982 см⁻¹ ($r=0,46$), испарений с кожи живота в диапазоне 933-954 см⁻¹ ($r=0,48$) и испарений мочи в диапазоне 966-982 см⁻¹ ($r=0,53$); активности АЛТ и значений ИО спектров поглощения испарений с кожи спины в диапазоне 933-954 см⁻¹ ($r=0,44$) и испарений мочи в диапазонах 933-954 и 966-982 см⁻¹ ($r=0,51$ и $r=0,63$); активности АСТ и значений ИО спектров поглощения испарений мочи в диапазоне 966-982 см⁻¹ ($r=0,55$); уровня общего белка и значений ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха в диапазонах 933-954 и 966-982 см⁻¹ ($r= -0,80$ и $r= -0,66$), испарений с кожи живота в диапазонах 933-954 и 966-982 см⁻¹ ($r= -0,57$ и $r= -0,65$), груди в диапазоне 933-954 см⁻¹ ($r=-0,71$), спины в диапазоне 966-982 см⁻¹ ($r=-0,59$) и испарений мочи в диапазоне 966-982 см⁻¹ ($r=-0,82$), а также ПТИ с ИО спектров поглощения с кожи живота в диапазоне 933-954 см⁻¹ ($r=-0,49$).

Необходимо отметить, что при анализе корреляционных зависимостей ИО испарений соскоба с языка с биохимическими показателями не было выявлено ни одной статистически значимой корреляции.

Для ранжирования факторов с выделением ведущих, в наибольшей степени влияющих на описание состояния пациентов с ОВГ, нами дополнительно применен метод главных компонент (табл. 4).

Таблица 4

Анализ вклада 3-х главных компонент и их составляющих у больных ОВГ по показателям газовой выделений

Анализ выдыхаемого воздуха		Анализ испарений мочи		Анализ испарений соскоба с языка	
55,9% общей дисперсии выборки		68,2% общей дисперсии выборки		55,47% общей дисперсии выборки	
Показатель	Вклад	Показатель	Вклад	Показатель	Вклад
РСА1 – 50,9%		РСА1 – 53,8%		РСА1 – 50,4%	
КП на $\lambda = 973,52$	0,204	КП на $\lambda = 978,76$	0,20	КП на $\lambda = 935,19$	0,200

КП на $\lambda = 981,16$	0,203	КП на $\lambda = 973,52$	0,20	КП на $\lambda = 970,78$	0,199
КП на $\lambda = 970,78$	0,2	КП на $\lambda = 969,37$	0,199	КП на $\lambda = 966,56$	0,198
КП на $\lambda = 947,96$	0,2	КП на $\lambda = 981,16$	0,199	КП на $\lambda = 947,96$	0,197
PCA2 –2,6%		PCA2 –7,3%		PCA2 –2,7%	
Прямой билирубин	0,436	Прямой билирубин	0,389	АСТ	0,436
АСТ	0,435	АСТ	0,383	Прямой билирубин	0,415
Общий билирубин	0,424	АЛТ	0,365	АЛТ	0,370
АЛТ	0,417	Общий билирубин	0,355	Общий билирубин	0,347
PCA3 – 2,4%		PCA3 –7,1%		PCA3 – 2,4%	
Гемоглобин	0,436	Тромбоциты	0,375	Гемоглобин	0,392
Эритроциты	0,364	Гемоглобин	0,344	Лимфоциты	0,391
Тромбоциты	0,316	Лимфоциты	0,335	Нейтрофилы сегментоядерные	0,386
Лимфоциты	0,314	Моноциты	0,289	Эритроциты	0,326
Анализ испарений с кожи живота		Анализ испарений с кожи груди		Анализ испарений с кожи спины	
56% общей дисперсии выборки		57,3% общей дисперсии выборки		56,4% общей дисперсии выборки	
Показатель	Вклад	Показатель	Вклад	Показатель	Вклад
PCA1 - 49,2%		PCA1 – 50,5%		PCA1 – 51,5%	
КП на $\lambda = 947,96$	0,206	КП на $\lambda = 937,03$	0,206	КП на $\lambda = 940,82$	0,207
КП на $\lambda = 967,96$	0,205	КП на $\lambda = 953,11$	0,204	КП на $\lambda = 970,78$	0,202
КП на $\lambda = 969,37$	0,204	КП на $\lambda = 940,82$	0,204	КП на $\lambda = 972,2$	0,202
КП на $\lambda = 954,84$	0,203	КП на $\lambda = 954,84$	0,204	КП на $\lambda = 973,52$	0,201
PCA2 –4,0%		PCA2 – 4,2%		PCA2 – 2,6%	
АСТ	0,404	АСТ	0,486	Лимфоциты	0,405
АЛТ	0,345	АЛТ	0,404	Лейкоциты	0,390
Прямой билирубин	0,325	Прямой билирубин	0,394	Эритроциты	0,367
Общий билирубин	0,308	Общий билирубин	0,286	Моноциты	0,337
PCA3 – 2,9%		PCA3 –2,5%		PCA3 –2,4%	
Эритроциты	0,394	Эритроциты	0,350	Прямой билирубин	0,401
Моноциты	0,348	Моноциты	0,331	АЛТ	0,323
Гемоглобин	0,338	Гемоглобин	0,297	АСТ	0,270

Примечание. λ – длина волны, PCA-principal components analysis

По результатам проведенного анализа для всех точек забора газовых проб (выдыхаемый воздух, испарения с кожи живота, груди, спины, испарения соскоба с языка и испарения мочи) было выделено 3 обобщенных компоненты, с помощью которых можно объяснить наблюдающиеся взаимосвязи между отдельными показателями: совокупность КП газовойделений, биохимические показатели крови и показатели общего анализа крови. Из выделенных компонент наибольший вклад в общую дисперсию выборки (49,2-53,8%) осуществляется компонентой, которая была обозначена как «совокупность КП газовойделений». На эту компоненту наибольшее влияние оказывали такие характеристики, как КП газовых проб на разных длинах волн. Следующие по величине вклада в суммарную дисперсию выборки были компоненты, идентифицированные как «биохимические показатели крови» (2,6-7,3%) и «показатели общего анализа крови» (2,4-7,1%). Последние два хорошо известны и широко используются в клинической практике для оценки состояния пациентов, в том числе, с заболеваниями печени. Поэтому наиболее интересным результатом проведенного анализа следует считать выделение у пациентов самостоятельного и наиболее значимого фактора, обусловленного сочетанием КП газовойделений на разных длинах волн в области 9-11 мкм.

Далее с помощью метода бинарной логистической регрессии были построены соответствующие уравнения. Для этого из каждой группы (500 сканов пациентов с ОВГ из основной группы и 300 сканов здоровых добровольцев из контрольной группы) были случайным образом взяты 80 сканов (40 сканов пациентов с ОВГ из основной группы и 40 сканов здоровых добровольцев из контрольной группы) для формирования тестовой выборки. На основе остальных данных (460 сканов пациентов с

ОВГ и 260 сканов здоровых добровольцев) были рассчитаны параметры моделей, верификация моделей проводилась на основе тестовых данных.

Ввод значений КП на соответствующих длинах волн у конкретного индивидуума позволяет рассчитать вероятность наступления события (болен ОВГ/здоров) по формуле 1.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (1)$$

где $z = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n$,

$X_1 \dots X_n$ – значения независимых переменных, $b_1 \dots b_n$ – коэффициенты регрессии, a – некоторая константа. Если $P > 0,5$, то можно предположить, что обследуемый болен ОВГ; если $P < 0,5$ – обследуемый здоров.

При этом эффективность моделей была оценена по модельными (460 сканов пациентов с ОВГ и 260 сканов здоровых добровольцев) и тестовым данным (40 сканов пациентов с ОВГ и 40 сканов здоровых добровольцев). Процент объясненной дисперсии показывает общий вклад всех независимых переменных в модели на зависимую. Процентный показатель согласия (С%) – показатель соответствия модельных данных уравнениям логит-регрессии. Для описания диагностической эффективности моделей были использованы операционные характеристики – чувствительность и специфичность, полученные на основе тестовых данных. Для удобства эти два показателя были представлены в виде индекса диагностической эффективности, который представляет долю истинных результатов в общем количестве исследованных.

Используя коэффициенты регрессии, были построены соответствующие уравнения:

$$Z \text{ выдыхаемый воздух} = 6,40 + (-1470,22 * \alpha) + (-2803,45 * \beta) + (-2563,64 * \gamma) + (-2570,95 * \delta) + (2936,87 * \epsilon) + (1151,01 * \zeta) + (-242,43 * \eta)$$

Показатель согласия ($C_{\%}$) 98,7%.

Процент объясненной дисперсии составляет 94,4 %.

Чувствительность – 85% и специфичность – 85 %

Индекс диагностической эффективности – 85%

$\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta, \eta$ – КП на соответствующих длинах волн

$$Z \text{ испарения с кожи живота} = 11,28 + (873,1 * \alpha) + (434,82 * \beta) + (-733,13 * \gamma) + (-332,85 * \delta) + (459,20 * \epsilon)$$

Показатель согласия ($C_{\%}$) 96,7%.

Процент объясненной дисперсии составляет 97%.

Чувствительность – 95% и специфичность – 75%

Индекс диагностической эффективности – 85%

$\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon$ – КП на соответствующих длинах волн

$$Z \text{ испарения с кожи груди} = 9,76 + (-3205,28 * \alpha) + (-1320,96 * \beta) + (1511,61 * \gamma) + (647,95 * \delta) + (-1135,53 * \epsilon) + (-172,22 * \zeta) + (999,12 * \eta)$$

Показатель согласия ($C_{\%}$) 97,8%.

Процент объясненной дисперсии составляет 95%.

Чувствительность – 97,5% и специфичность – 75%

Индекс диагностической эффективности – 86,25%

$\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta, \eta$ – КП на соответствующих длинах волн

$$Z \text{ испарения с кожи спины} = 13,94 + (1934,63 * \alpha) + (-4759,27 * \beta) + (928,86 * \gamma) + (-309,65 * \delta)$$

Показатель согласия ($C_{\%}$) 99,3%.

Процент объясненной дисперсии составляет 98,5%.

Чувствительность – 100% и специфичность – 75%

Индекс диагностической эффективности – 87,5%

$\alpha, \beta, \gamma, \delta$ – КП на соответствующих длинах волн

$$Z \text{ испарения мочи} = (1230,176 * \alpha) + (1836,283 * \beta) + (1394,82 * \gamma) + (-3362,52 * \delta)$$

Показатель согласия ($C_{\%}$) 97,7%.

Процент объясненной дисперсии составляет 96,8%.

Чувствительность – 90% и специфичность – 100%

Индекс диагностической эффективности – 95%

$\alpha, \beta, \gamma, \delta$ – КП на соответствующих длинах волн

$$Z \text{ Испарения с языка} = 7,68 + (-1476,33 * \alpha) + (1294,87 * \beta) + (679,05 * \gamma) + (378,93 * \delta) + (-441,85 * \epsilon) + (-423,00 * \zeta) + (-45,94 * \eta)$$

Показатель согласия ($C_{\%}$) 96,4 %.

Процент объясненной дисперсии составляет 91,1%.

Чувствительность – 97,50% и специфичность – 67,5 %

Индекс диагностической эффективности – 82,5%

$\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta, \eta$ – КП на соответствующих длинах волн

Высокий процент объясненной дисперсии (91,1–98,5%) указывает на высокий вклад используемых независимых переменных на зависимую и свидетельствует об адекватности используемых моделей.

Полученные нами модели обладают высокой чувствительностью (80–100%) и достаточной специфичностью (67,5–100%), которые формируют в целом высокую диагностическую эффективность (82,5–95%) полученных моделей и позволяют диагностировать ОВГ в период желтухи, на основе КП газовыделений в области 9-11 мкм.

Таким образом, выявленные изменения спектров поглощения выдыхаемого воздуха, газовыделений с кожных покровов и мочи позволяют рассматривать спектральный анализ газовыделений с помощью оптико-

акустической лазерной спектроскопии как перспективный аналитический метод неинвазивной экспресс-диагностики ОБГ в период желтухи.

Выводы

1. ИО спектров поглощения газовыделений в области 9-11 мкм (выдыхаемого воздуха, кожных покровов груди, спины и живота, испарений с налета языка и испарений мочи) у пациентов с ОБГ и у условно здоровых респондентов достоверно различаются. Спектры поглощения испарений с кожных покровов живота, груди и спины в области 9-11 мкм у пациентов с ОБГ различаются в зависимости от этиологии (выявления маркеров анти HAV IgM, HBsAg и суммарные антитела к HCV).

2. Установлены взаимосвязи между степенью интоксикации, выраженностью желтухи и значением ИО спектров поглощения испарений мочи в области 9-11 мкм. ИО спектров поглощения газовыделений (выдыхаемого воздуха, кожных покровов и испарений с налета языка) у пациентов с ОБГ не зависит от пола, возраста, интенсивности желтухи и интоксикации, клинических симптомов заболевания (гепатомегалия, спленомегалия) и результатов УЗИ печени.

3. У больных ОБГ установлены статистически значимые корреляции уровня общего билирубина со значениями ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха, испарений с кожи живота и испарений мочи в области 9-11 мкм; активности АЛТ и значений ИО спектров поглощения испарений с кожи спины и испарений мочи в области 9-11 мкм; активности АСТ и значений ИО спектров поглощения испарений мочи в области 9-11 мкм; уровня общего белка и значений ИО спектров поглощения выдыхаемого воздуха, испарений с кожи живота, груди, спины и испарений мочи в области 9-11 мкм, а также ПТИ с ИО спектров поглощения с кожи.

4. Получены высоковалидные математические модели, позволяющие диагностировать ОВГ в период желтухи, на основе КП выдыхаемого воздуха (диагностическая эффективность – 85%), испарений с кожных покровов груди (диагностическая эффективность – 86,25%), испарений с кожных покровов живота (диагностическая эффективность – 85%), испарений с кожных покровов спины (диагностическая эффективность – 87,5%) в области 9-11 мкм.

Список сокращений, использованных в автореферате:

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

анти HAV IgM – антитела класса IgM к вирусу гепатита А

ИО – интегральная оценка

КП - коэффициент поглощения

ОВГ - острый вирусный гепатит

ПТИ – протромбиновый индекс

ТП – тимоловая проба

HBsAg – hepatitis B surface antigen (поверхностный антиген вируса гепатита В)

HCV – hepatitis C virus (вирус гепатита С)

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Кистенев Ю.В., Чуйкова К.И., Гомбоева С.С., Карапузиков А.А. Изучение взаимосвязи спектров поглощения газовыделений пациентов с острыми вирусными гепатитами, полученных методами лазерной опти-

ко-акустической спектроскопии, с биохимическими показателями крови // Медицинская физика. 2011. № 4(52). С. 32-37.

2. Чуйкова К.И., Кистенев Ю.В., Гомбоева С.С. Применение газоанализа в диагностике заболеваний печени // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 6. С. 178-184.

Публикации в других изданиях:

1. Гомбоева С.С. Исследование спектра выдыхаемого воздуха у больных с острым вирусным гепатитом // Сборник трудов XV Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии». В 3 томах. Томск: Изд-во Том. политех. ун-та, 2009. Т. 1. С. 527-528.

2. Чуйкова К.И., Кистенев Ю.В., Гомбоева С.С., Фокин В.А. Исследование газовыделений у больных с острыми вирусными гепатитами методом оптико-акустической лазерной спектроскопии // Материалы VIII российско-германской научно-практической конференции «Инновации в медицине. Социально значимые инфекции». Новосибирск, 2009.С. 187-188.

3. Чуйкова К.И., Кистенев Ю.В., Гомбоева С.С., Фокин В.А. Исследование газовыделений у больных с острыми вирусными гепатитами методами газоанализа // Материалы 15-ой российской конференции «Гепатология сегодня» (РЖГТК 2010; №1, прилож. 35):. Москва, 2010. С.51.

4. Гомбоева С.С., Кистенев Ю.В., Чуйкова К.И., Карапузиков А.А. Применение лазерного оптико-акустического спектрометра ipra-1 для анализа газовыделений у пациентов с острыми вирусными гепатитами// Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конферен-

ции с международным участием: Биомедицинская инженерия и биотехнология. Курск, 2011. С. 35-38.

5. Кистенев Ю.В., Чуйкова К.И., Гомбоева С.С. Использование методов лазерной оптико-акустической спектроскопии для анализа газовых делений у пациентов с острыми вирусными гепатитами // XVII Международный симпозиум «Оптика атмосферы и океана. Физика атмосферы»: Сборник трудов [Электронный ресурс]. Электрон. текстовые, граф. данные. - Томск: Изд-во ИОА СО РАН, 2011. - 1 электр. опт. диск CD-ROM. С. 209-212.

6. Чуйкова К.И., Кистенев Ю.В., Гомбоева С.С. Изучение спектров поглощения выдыхаемого воздуха и испарений мочи у пациентов с острыми вирусными гепатитами, полученных методами лазерной оптико-акустической спектроскопии, в их взаимосвязи с печеночными пробами // Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии у взрослых и детей», посвященной 85-летию Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей. Новокузнецк, 2011. С. 145-147.

7. Гомбоева С.С., Чуйкова К.И., Кистенев Ю.В. Изучение спектров поглощения выдыхаемого воздуха и испарений мочи у пациентов с острыми вирусными гепатитами, полученных методами лазерной оптико-акустической спектроскопии, в их взаимосвязи с биохимическими показателями крови // Материалы юбилейной научно-практической конференции «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы», посвященной 115-летию первой в России кафедры инфекционных болезней военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. Санкт-Петербург, 2011.С. 50.

8. Кистенев Ю.В., Чуйкова К.И., Гомбоева С.С. Исследование спектров поглощения газовыделений у пациентов с острыми вирусными гепатитами с помощью оптико-акустической спектроскопии // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы бактериологии». Томск, 2011. С. 45-46.

9. Чуйкова К. И., Кистенев Ю. В., Гомбоева С.С. Интегральная оценка спектров поглощения выдыхаемого воздуха у пациентов с острыми вирусными гепатитами и здоровых добровольцев // Материалы IV ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 2012. С. 421-422.

10. Кистенев Ю.В, Чуйкова К.И., Гомбоева С.С. Выявление больных острыми вирусными гепатитами на основе анализа выдыхаемого воздуха методом лазерной оптико-акустической спектроскопии // Материалы XVIII Международного симпозиума "Оптика атмосферы и океана. Физика атмосферы". Иркутск, 2012. С. С-252–С-255.

11. Кистенев Ю.В, Чуйкова К.И., Гомбоева С.С. Выявление больных острыми вирусными гепатитами на основе анализа выдыхаемого воздуха, полученного методом лазерной оптико-акустической спектроскопии // Материалы Всероссийской конференции «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине». Саратов, 2012. С. 160-162.