

Д.В. Подчиненова¹, Ю.Г. Самойлова¹, О.С. Кобякова¹, Д.А. Кудлай^{2,3},
М.В. Кошмелева¹, О.А. Олейник¹, И.В. Толмачев¹

НЕИНВАЗИВНЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск;
²Академия постдипломного образования ФГБОУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства, ³ФГБУ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, РФ



Цель исследования – поиск новых неинвазивных методов скрининга предикторов метаболического синдрома (МС) в педиатрической практике для применения в амбулаторном звене оказания медицинской помощи. Материалы и методы исследования: проведен комплекс клинико-метаболического исследования, включавший измерение антропометрических показателей с расчетом Standart Deviation Score индекса массы тела (МТ), на основании которых все обследованные были разделены на группы с нормальной МТ (n=955) и с избыточной МТ и ожирением (n=959). Всем обследованным была проведена биоимпедансометрия с определением основных показателей композиционного состава тела. Случайной выборке обследованных (n=1734) было проведено определение уровней инсулина и глюкозы сыворотки крови с расчетом индексов инсулинорезистентности (ИР) (индексы НОМА и Саго). С помощью корреляционного анализа были выявлены ключевые показатели биоимпедансометрии, имеющие высокий уровень взаимосвязи с показателями углеводного обмена. Все полученные данные были сформированы в базу данных и обработаны с помощью когнитивной системы IBM WATSON для построения нейросетевой модели неинвазивного скрининга ИР. Результаты: в результате проведенной статистической обработки были получены два алгоритма неинвазивного скрининга ИР, обладающие сопоставимым уровнем чувствительности и специфичности с инвазивными методиками. Заключение: биоимпедансометрия может применяться в качестве скринингового метода выявления ИР в рамках ежегодной диспансеризации детского населения для выявления групп риска по развитию МС.

Ключевые слова: дети, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, биоимпедансометрия.

Цит.: Д.В. Подчиненова, Ю.Г. Самойлова, О.С. Кобякова, Д.А. Кудлай, М.В. Кошмелева, О.А. Олейник, И.В. Толмачев. Неинвазивный способ прогнозирования инсулинорезистентности на основании данных биоимпедансометрии. Педиатрия. 2019; 98 (6): 86–90.

D.V. Podchinenova¹, Yu.G. Samoilova¹, O.S. Kobyakova¹, D.A. Kudlay^{2,3},
M.V. Koshmeleva¹, O.A. Oleynik¹, I.V. Tolmachyov¹

METHOD FOR NON-INVASIVE SCREENING OF INSULIN RESISTANCE BASED ON BIOIMPEDANCE MEASUREMENT DATA

¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Postgraduate Academy of Federal Scientific Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia;
³Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Контактная информация:

Подчиненова Дарья Васильевна – асс. каф. детских болезней ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Адрес: Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2
Тел.: (923) 403-49-31, E-mail: darvas_42@mail.ru
Статья поступила 10.07.19, принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Podchinenova Daria Vasilievna – assistant of Pediatric Diseases Department, Siberian State Medical University
Address: Russia, 634050, Tomsk, Moskovskiy tract str., 2
Tel.: (923) 403-49-31, E-mail: darvas_42@mail.ru
Received on Jul. 10, 2019, submitted for publication on Nov. 20, 2019.

Objective of the study: search for new non-invasive methods for screening predictors of metabolic syndrome (MS) in pediatric practice for use in outpatient care. **Materials and methods:** a complex of clinical and metabolic studies was performed, including the measurement of anthropometric indicators with calculation of body mass index (BMI) Standart Deviation Score, on the basis of which all examined were divided into groups with normal BM (n=955) and with excess BM and obesity (n=959). All patients underwent bioimpedansometry with assessment of the main indicators of body composition. In a random sample of patients (n=1734) assessment of insulin and glucose levels in blood serum with insulin resistance indices (IR) calculation (HOMA and Caro indices) was performed. Using correlation analysis, key biomedpedansometry indicators were identified that have a high level of interconnection with carbohydrate metabolism indicators. All the obtained data was formed into a database and processed using the IBM WATSON cognitive system to build a neural network model of non-invasive IR screening. **Results:** as a result of the statistical processing, two non-invasive IR screening algorithms were obtained that have a comparable level of sensitivity and specificity with invasive techniques. **Conclusion:** bioimpedansometry can be used as a screening method for identifying IR as part of the annual medical examination of the child population to identify risk groups for MS development.

Keywords: children, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, bioimpedansometry.

Quote: D.V. Podchinenova, Yu.G. Samoilova, O.S. Kobyakova, D.A. Kudlay, M.V. Koshmeleva, O.A. Oleynik, I.V. Tolmachyov. Method for non-invasive screening of insulin resistance based on bioimpedance measurement data. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 86–90.

В последние годы распространенность избыточной массы тела (МТ) и ожирения среди детей и подростков быстро увеличивалась в мировом масштабе [1, 2], причем темпы опережают таковые даже среди взрослой популяции [3].

Ожирение, начавшееся в детском возрасте, влечет за собой многочисленные неблагоприятные последствия не только для физического, но и психосоциального здоровья, во многом является фактором риска развития метаболических нарушений сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, гипертонической болезни и др. [4–7].

По данным ряда авторов, заболеваемость ожирением в Канаде, США и странах Европы в период с 1960 по 2003–2004 гг. выросла более чем в 3 раза. Однако при оценке аналогичных данных за период до 2009–2010 гг. дальнейшего роста не наблюдалось, показатели заболеваемости оставались на стабильно высоком уровне [8, 9].

Несмотря на то, что такие результаты могут указывать на стагнацию, с другой стороны, это может указывать на то, что дети с нормальным индексом МТ (ИМТ) имеют более высокое процентное содержание жира в теле [10].

Данная проблема является актуальной в связи с тем, что риск развития сопутствующей патологии увеличивается не только в соответствии с расчетным ИМТ, но также с повышенным содержанием висцерального жира в организме.

Несмотря на детский возраст, такие последствия ожирения, как нарушенная толерантность к глюкозе, артериальная гипертензия, заболевания опорно-двигательного аппарата, депрессия, снижение качества и уровня жизни широко распространены [11–13].

Выявление детей не столько с ожирением, сколько со множественными метаболическими нарушениями для целенаправленного вмешательства и предотвращения связанных с ними последствий требует поиска новых критериев ранней диагностики висцерального ожирения.

Цель исследования: поиск новых неинвазивных методов скрининга предикторов метаболического синдрома (МС) в педиатрической практике для применения в амбулаторном звене оказания медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Все этапы исследования проводились на базе ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ. Были обследованы дети и подростки в возрасте от 3 до 18 лет, обучающиеся в дошкольных, школьных образовательных учреждениях, центрах дополнительного образования г. Томска, у которых оценили объективный статус, включавший антропометрические измерения (рост, МТ, расчет ИМТ), с последующим расчетом Standart Deviation Score ИМТ (SDS ИМТ).

Расчет SDS ИМТ производили с помощью программного обеспечения, разработанного ВОЗ: AnthroWHO (для детей до 5 лет) и Anthroplus WHO (для детей от 6 до 19 лет); использовали формулу: $SDS\ ИМТ = (x - X) / SD$, где x – показатель ИМТ ребенка, X – средний показатель ИМТ для данного возраста и пола, SD – стандартное отклонение показателя ИМТ для данного пола и возраста.

Всем участникам провели оценку композиционного состава тела с помощью анализатора Inbody 770 (Inbody Co.Ltd, Корея). Эмпирические данные, такие как пол и возраст, не влияли на определение композиционного состава тела.

Для анализа предикторов МС изучали показатели углеводного обмена (глюкоза крови, инсулин) с расчетом индексов, отражающих инсулинорезистентность (ИР) (индексы HOMA и Caro). Состояние углеводного обмена оценивали на основании диагностических критериев сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013), опубликованных в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск, 2017). Уровень инсулина оценивали по принципу ферментной амплификации одностадийного «сэндвичного» ИФА с использованием набора «DSL-10-23100 ACTIVE Human Leptin

ELISA». Для расчета ИР применяли малую математическую модель гомеостаза глюкозы (Homeostasis Mode Assessment – HOMA) с определением показателя HOMA-IR, косвенно отражающего степень чувствительности к инсулину и вычисляемого по формуле: гликемия×инсулин/22,5. Для подтверждения ИР и проведения сравнительного анализа вычисляли индекс Саго (глюкоза/ИРИ мкЕД/л). Объем выборки обусловлен поставленной целью.

Для финальной статистической обработки данных с помощью когнитивной системы IBM WATSON были построены нейросетевые модели скрининговых критериев ранней диагностики предикторов МС на основании алгоритма многослойного перцептрона. Полученные результаты были графически представлены с учетом используемых диагностических методов и в соответствии с имеющимися рекомендациями [14].

Результаты

Общее количество обследованных составило 1914 детей. В результате исследования было выяснено, что среди всех обследованных (n=1914) 955 детей имели нормальную МТ (критерий SDS ИМТ<1), а 959 детей (критерий SDS ИМТ≥ 1) имели избыточную МТ или ожирение различной степени. Каждая группа была разделена по гендерному признаку. Таким образом, в группе с SDS ИМТ <1 мальчиков было 566, девочек – 389; в группе SDS ИМТ≥ 1 мальчиков было 518, девочек – 441 соответственно. Учитывая особенности роста и физического развития детей, связанные не только с полом, но и с возрастом, обследованные были разделены на возрастные страты: до 10 лет (дети), 10 лет и старше (подростки), по данным ВОЗ.

Схематичное распределение обследованных детей и подростков представлено на рис. 1.

У всех обследованных проводили сравнительный анализ клинико-метаболических показателей и данных композиционного состава тела, были выявлены достоверные корреляции между параметрами биоимпедансометрии и индексами ИР: площадь висцерального жира (r=0,324; p<0,001); (r=-0,356; p<0,001), процент жировой МТ (r=0,351; p<0,001); (r=-0,363; p<0,001), жировая МТ (r=0,312; p<0,001); (r=-0,335; p<0,001) и индекс жировой МТ (r=0,352;

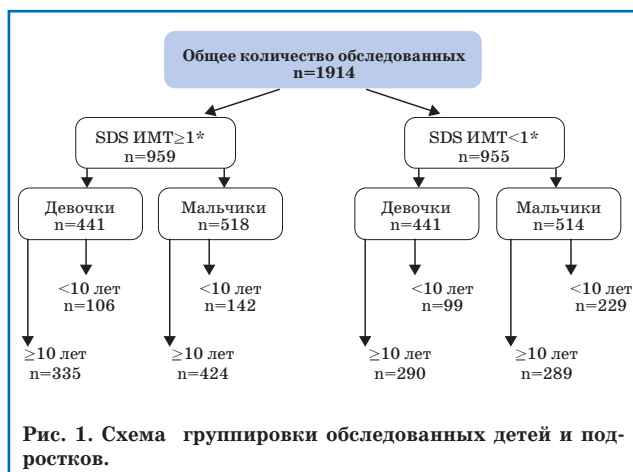


Рис. 1. Схема группировки обследованных детей и подростков.

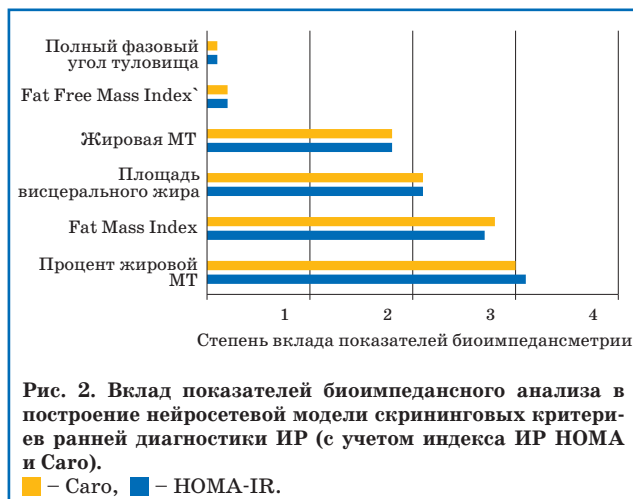


Рис. 2. Вклад показателей биоимпедансного анализа в построение нейросетевой модели скрининговых критериев ранней диагностики ИР (с учетом индекса ИР HOMA и Саго). ■ – Саго, ■ – HOMA-IR.

p<0,001); (r=-0,364; p<0,001) с индексами HOMA и Саго соответственно (см. таблицу).

Анализ с помощью когнитивной системы IBM Watson показал, что наиболее значимыми для выявления ИР показателями биоимпедансометрии являются площадь висцерального жира, процент жировой МТ, общая жировая МТ, полный фазовый угол тела, Fat Free Mass Index (кг/м²), Fat mass Index (кг/м²) (рис. 2).

В связи с полученными данными было принято решение о построении модели скрининговых критериев ранней диагностики висцерального ожирения на основании алгоритма многослойного перцептрона. Модель по индексам HOMA и Саго включала в себя 14 входных нейронов с функцией активации «нормализованный радиальный базис» каждая и 8 нейронов

Таблица

Результаты корреляционных характеристик изученных показателей (Ме [Q1; Q3])

Показатели	Индекс HOMA		Индекс Саго	
	коэффициент Спирмена, r	P	коэффициент Спирмена, r	P
Площадь висцерального жира, см ²	0,324	<0,001*	-0,356	<0,001*
Жировая МТ, %	0,351	<0,001*	-0,363	<0,001*
Жировая МТ, кг	0,312	<0,001*	-0,335	<0,001*
Индекс жировой МТ, кг/м ²	0,352	<0,001*	-0,364	<0,001*

*Значимость различий между группами (Z – критерий Манна-Уитни, различия значимы при p<0,05).

в скрытом слое для алгоритма принятия решения индекса НОМА и 7 нейронов для индекса Саго.

Все полученные данные были сформированы в две выборки для построения нейросетевой модели скрининговых критериев ранней диагностики висцерального ожирения.

Для обучения модели поддержки принятия решений выборка была разбита на обучающую ($n=505$) и тестовую выборки ($n=1229$). Обучающую выборку использовали для вычисления весовых коэффициентов модели, а тестовую – для оценки качества полученной модели.

Нейросетевая модель состояла из примеров, каждый из которых представлял собой типовую задачу с индивидуальным набором условий и конкретным ответом. В качестве входных сигналов использовали формализованные данные исследования одного больного (рост, МТ, SDS ИМТ, параметры биоимпедансометрии), тогда как заранее известным ответом в этом примере были данные клинко-метаболического обследования. Обучение нейросети происходило следующим образом: сначала из обучающей выборки был взят пример, его условия подавали на входные «синапсы» обучаемой нейросети. Затем нейросеть произвела заданное количество тактов функционирования, при этом вектор входных сигналов распространялся по связям между «нейронами» (прямое функционирование). Измеряли сигналы, выданные теми «нейронами», которые считаются выходными. После этого производили оценку, характеризующую различие между выданным сетью и требуемым ответом, имеющимся в примере. Если оценка примера была равна нулю, ничего не предпринималось. В противном случае на основании оценки вычисляли поправочные коэффициенты для каждого синаптического веса матрицы связей, после чего была произведена подстройка синаптических весов (обратное функционирование). В коррекции весов «синапсов» и заключалось обучение. В завершение осуществляли переход к следующему примеру и вышеперечисленные операции повторяли.

Анализ исследуемых параметров позволил спрогнозировать ИР, сопоставимую с данными, полученными при расчете индексов Саго и НОМА. Чувствительность и специфичность для модели прогнозирования по индексу Саго составила 92,35 и 90,82%, по индексу НОМА – 94,18 и 97,62% соответственно.

Обсуждение

На популяционном уровне применение ИМТ позволяет оценивать риски заболеваемости и смертности для широко распространенных нозологий, но на индивидуальном уровне ИМТ не всегда адекватно отражает степень жировоголожения и не позволяет выявлять предикторы МС [15]. Кроме того, применение ИМТ в педиатрической практике ограничено использованием центильных таблиц и различного программного обеспечения.

ИР – ключевой механизм в формировании МС. Известно, что ИР в детском возрасте также

связана с ожирением и кардиометаболическими рисками [16].

Однако существующие современные методики диагностики ИР инвазивны, требуют использования дополнительного оборудования и специалистов, а также имеют ограничения в отслеживании динамики, так как подразумевают забор крови, в связи с чем не могут быть использованы в рамках ежегодной диспансеризации как метод скрининга.

Предложенный в исследовании способ прогнозирования ИР с использованием биоимпедансного анализа не подразумевает забора крови, может проводиться врачами практического здравоохранения в рамках медицинских осмотров, а также использоваться с необходимой частотой для отслеживания динамики течения патологического процесса.

Полученная модель обладала достаточной чувствительностью и специфичностью, соотносимой с индексами ИР (для индекса Саго – 92,35 и 90,82%, для индекса НОМА – 94,18 и 97,62% соответственно), чтобы использовать ее в качестве скрининговой методики.

Для проверки эффективности модели была использована обезличенная медицинская информация, которая не использовалась для настройки параметров нейросети (60 случаев), прогноз составил более 90% совпадений, что позволяет использовать данную модель в клинической практике на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи для выявления групп риска по развитию ИР.

Заключение

Внедрение биоимпедансометрического исследования во время диспансеризации детского и подросткового населения в декретированные сроки позволит на раннем сроке выявлять отклонения углеводного обмена, способные привести к развитию висцерального ожирения в будущем, для своевременной профилактики и назначения превентивной терапии, что является эффективным инструментом для выявления групп риска МС среди детей и подростков. Модель внедрения биоимпедансометрии является конкурентоспособной в связи с относительно низкой стоимостью и возможностью использования в амбулаторном звене здравоохранения.

Финансирование: источник не указан.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Podchinenova D.V.  0000-0001-6212-4568

Samoilova Yu.G.  0000-0002-2667-4842

Kobyakova O.S.  0000-0003-0098-1403

Kudlay D.A.  0000-0002-4212-3848

Koshmeleva M.V.  0000-0001-8142-1226

Oleynik O.A.  0000-0002-2915-384X

Tolmachyov I.V.  0000-0002-2888-5539

1. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obesity Review*. 2003; 4: 195–200.
2. Deeb A, Attia S, Mahmoud S, Elhaj G, Elfatih A. Dyslipidemia and Fatty Liver Disease in Overweight and Obese Children. *Journal of Obesity*. 2018; 2018: 8626818.
3. Cuda SE, Censani M. Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management. *Front. Pediatr*. 2019; 6: 431.
4. Park YS, Lee DH, Choi JM, Kang YJ, Kim CH. Trend of obesity in school age children in Seoul over the past 23 years. *Korean J. Pediatr*. 2004; 47: 247–257.
5. Birch L, Perry R, Penfold C, Beynon R, Hamilton-Shield J. What change in body mass index is needed to improve metabolic health status in childhood obesity: protocol for a systematic review. *Syst. Rev*. 2016; 5 (1): 120.
6. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В., Кудлай Д.А. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы эндокринологии*. 2018; 64 (5): 286–291.
7. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В., Кудлай Д.А. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (4): 48–51.
8. Cook S, Kavey RE. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatric Clinics of North America*. 2011; 58 (6): 1363–1373.
9. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012; 307 (5): 491–497.
10. Olds T, Maher C, Zumin S, Peneau S, Lioret S, Castetbon K, Bellisle F, de Wilde J, Hohepa N, Maddison R, Lissner L, Sjoberg A, Zimmermann M, Aeberli I, Ogden C, Flegal K, Summerbell C. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *International Journal of Pediatric Obesity*. 2011; 6: 342–360.
11. Nagel G, Wabitsch M, Galm C, Berg S, Brandstetter S, Fritz M, Klenk J, Peter R, Prokopchuk D, Steiner R, Stroth S, Wartha O, Weiland SK, Steinacker J. Secular changes of anthropometric measures for the past 30 years in South-West Germany. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 63: 1440–1443.
12. Freedman DS, Ogden CL, Kit BK. Interrelationships between BMI, skinfold thicknesses, percent body fat, and cardiovascular disease risk factors among U.S. children and adolescents. *BMC Pediatrics*. 2015; 15: 188.
13. Graf C, Ferrari N. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Visceral Medicine*. 2016; 32 (5): 357–362.
14. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011: 39.
15. Sarathy H, Henriquez G, Abramowitz MK, Kramer H, Rosas SE, Johns T, Kumar J, Skversky A, Kaskel F, Melamed ML. Abdominal Obesity, Race and Chronic Kidney Disease in Young Adults: Results from NHANES 1999–2010. *PLoS One*. 2016 May 25; 11 (5): e0153588.
16. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89: 2526–2539.



РЕФЕРАТЫ

ДИЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТСКИМИ СМЕСЯМИ С ВЫСОКОГИДРОЛИЗОВАННЫМ КАЗЕИНОМ, СОДЕРЖАЩИМ ПРОБИОТИК *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG*, ПРЕДОТВРАЩАЕТ ВОЗНИКНОВЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО

Задача исследования: изучить, может ли добавление пробиотика *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* в детские смеси с высокогидролизованным казеином (ДСВГК) для лечения аллергии на коровье молоко (АКМ) снизить частоту возникновения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ). **Материалы и методы:** в когортное исследование включены дети с положительным анамнезом АКМ на первом году жизни, которые получали лечение ДСВГК отдельно или в комбинации с LGG и имели доказательства приобретения иммунной толерантности к коровьему молоку в течение по меньшей мере 12 месяцев. ФРЖКТ были диагностированы в соответствии с Римскими диагностическими критериями III экспертами, не знавшими о предыдущем лечении. Контрольной группой стала когорта относительно здоровых детей. **Результаты:** всего в исследование были включены 330 детей, 110 на группу (ДСВГК, ДСВГК+LGG и контрольная группа здоровых детей). Частота пациентов с ≥ 1 ФРЖКТ была значительно ниже в когорте ДСВГК+LGG по сравне-

нию с группой ДСВГК (40% против 16,4%; $p < 0,05$). В когорте ДСВГК+LGG наблюдалась более низкая заболеваемость для всех компонентов основного результата исследования. Распространенность ФРЖКТ в контрольной группе была ниже, чем в когорте ДСВГК, и сходна с таковой в когорте ДСВГК+LGG. Коэффициент заболеваемости ФРЖКТ для когорты ДСВГК+LGG и когорты ДПЭГК (0,4; 95% ДИ, 0,25–0,65; $p < 0,001$) не изменялся после поправки на возраст при диагнозе АКМ, кормлении грудью, времени отлучения от груди и наличии родственных родственников первой степени с ФРЖКТ. **Выводы:** эти результаты подтверждают повышенный риск развития ФРЖКТ у детей с АКМ и предполагают, что ДСВГК+LGG могут снизить этот риск.

Rita Nocerino, Margherita Di Costanzo, Giorgio Bedogni, Linda Cosenza, Ylenia Maddalena, Carmen Di Scala, Giusy Della Gatta, Laura Carucci, Luana Voto, Serena Coppola, Anna Maria Iannicelli, Roberto Berni Canani. *The Journal of Pediatrics*. 2019; 213: 137–142.