

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

PROMOCIJAS DARBS

Izelpas gaisa analīze ar mākslīgās ožas ierīci plaušu vēža diagnostikai

Darba autore:

**Medicīnas un farmācijas doktorantūras studiju programmas medicīnas zinātnes nozares
internās medicīnas apakšnozares doktora zinātniskā grāda pretendente**

Madara Tirzīte

Darba vadītāji:

Prof., Dr.biol. Gunta Strazda

Doc., Dr.med. Māris Bukovskis

Rīga, 2019

ANOTĀCIJA

Mākslīgais ožas sensors jeb elektroniskais deguns ir jauns un daudzsološs diagnostisks rīks un tiek pētītas un tā pielietošanas iespējas medicīnā. Plaušu vēzis ir viena no izplatītākajām plaušu patoloģijām un onkoloģiskajām slimībām, tomēr tam nav vienkārša un plaši pieejama skrīninga rīka. Promocijas darbā tiek detalizētāk pētīts elektroniskā deguna pielietojums plaušu vēža agrīnai diagnostikai.

Darbā tika izvērtētas 32-sensoru mākslīgās ožas ierīces „Cyranose 320” (*Smith's Detection Ltd*, Pasadena, ASV) pielietošanas iespējas, tostarp arī optimālākie datu apstrādes veidi, lai pēc iegūtajiem parametriem varētu agrīni diferencēt pacientus ar plaušu vēzi. Lai to sasniegtu tika izvirzīti šādi darba uzdevumi: reģistrēt plaušu vēža un kontroles grupu pacientu izelpas gaisa smaržu nospiedumus, kā arī pārbaudīt metodes diagnostisko precizitāti, izmantojot atbalsta vektora aprēķina un logistiskās regresijas analīzes metodes, katrai diagnozei aprēķinot metodes jutību, specifiskumu, pozitīvo paredzamo vērtību un negatīvo paredzamo vērtību.

Pētījumā tika iekļauti 475 pacienti – 252 plaušu vēža pacienti un 223 pacienti bez plaušu vēža jeb kontroles grupa. Kontroles grupā bija gan veseli brīvprātīgie, gan arī pacienti ar citām, ne-onkoloģiskām plaušu slimībām.

Pētījumā konstatēts, ka, izmantojot atbalsta vektora analīzi, ar 98,8% jutību un 81,0% specifiskumu iespējams pareizi diferencēt plaušu vēža pacientus no veseliem brīvprātīgajiem, savukārt plaušu vēža pacientus no kontroles grupas pacientiem ar 87,3% jutību un 71,2% specifiskumu. Veicot logistiskās regresijas analīzi pacienti tika papildus dalīti smēķētājos un nesmēķētājos. Analīze uzrādīja, ka starp smēķētājiem plaušu vēzi iespējams pareizi diagnosticēt ar 95,8% jutīgumu un starp nesmēķētājiem ar 96,2% jutīgumu. Logistiskās regresijas analīzes specifiskums, detektējot plaušu vēzi, bija 90,6% smēķētājiem un 92,3% nesmēķētājiem.

E-deguns vērtējams kā perspektīvs neinvazīvs nākotnes diagnostisks instruments, taču nepieciešama turpmāka metodes standartizēšana.

Atslēgas vārdi: mākslīgais ožas sensors, elektroniskais ožas sensors, elektroniskais deguns, e-deguns, smaržas nospiedums, plaušu vēzis, atbalsta vektora analīze, logistiskās regresijas analīze

ABSTRACT

During the past decades artificial smell sensor or electronic nose has been studied as a new, promising diagnostic tool to be used in medicine. Meanwhile lung cancer is one of the most widespread oncological diseases and one of the most common lung pathologies as well, but it lacks a simple and widely available screening test. Thus in the doctoral thesis it was chosen to elaborate the knowledge and study the use of electronic nose in early detection of lung cancer more in detail.

In the doctoral thesis the potential use of the 32-sensor artificial smell sensor „Cyrano 320” (*Smith's Detection Ltd*, Pasadena, USA) was investigated as well as potentially most optimal data analysis methods were studied to have the most successful rates in early lung cancer detection. To reach the desired aim such tasks were promoted: to register the “smellprints” of both lung cancer and control group patients’ exhaled breath and to verify the diagnostic precision of the method using support vector analysis and logistic regression analysis as data statistical analysis tools to calculate specificity, sensitivity, positive predicted value and negative predicted value.

475 patients were enrolled in the study – 252 lung cancer patients and 223 patients without lung cancer or so called control group. In the control group there were both healthy volunteers and patients with other, non-oncological lung diseases.

In the study it was clarified that by using support vector analysis lung cancer patients could be correctly classified from healthy volunteers with 98.8% sensitivity and 81.0% specificity and with 87.3% sensitivity and 71.2% specificity from control group patients. Using logistic regression analysis patients were first classified into smokers and non-smokers and then further it was clarified that the method gives 95.8% sensitivity for detection of lung cancer among smokers and 96.2% sensitivity for detection of lung cancer among non-smokers. The specificity of logistic regression analysis for detection of lung cancer was ascertained as 90.6% for smokers and 92.3% for non-smokers.

Electronic nose (e-nose) can be appreciated as a perspective, non-invasive future diagnostic tool but further standardization of the method is requisited.

Keywords: artificial smell sensor, electronic nose, e-nose, smellprint, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, lung cancer, support vector analysis, logistic regression analysis

SAĪSINĀJUMI

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

AUC₀₋₆₀ – *area under curve*, laukums zem līknes

AVA – atbalsta vektora analīze

CNS – centrālā nervu sistēma

DT – datortomogrāfija

ERS – *European Respiratory Society*, Eiropas Respiratorā Biedrība

FBS – fibrobronhoskopija

GH-MS – gāzu hromatogrāfijas masspektrafotometrija

GINA – *Global Initiative for Asthma*, Globālā Astmas iniciatīva

GOLD – *Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease*, Globālā Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības iniciatīva

GOS – gaistoši organiski savienojumi

HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība

LRA – logistiskās regresijas analīze

MOSFET – *metal oxide semiconductor field effect transistor*, metālu oksīdu pusvadītāju lauka efekta tranzistorsensori

NLST – *The National Lung Screening Trial*, Nacionālais plaušu skrīninga pētījums

NPV – negatīvā paredzamā vērtība

PE – pulmonārs embolisms

PPV – pozitīvā paredzamā vērtība

R_{max} – relatīvais maksimums

RTG – rentgenogrāfija

TNM – *tumour, noduli, metastases* – plaušu vēža klasifikācija

VAP – ar ventilāciju saistīta pneimonija

WHO – *World Health Organisation*, Pasaules Veselības organizācija

SATURA RĀDĪTĀJS

1. IEVADS	6
2. LITERATŪRAS APSKATS	12
2.1 E-degunu sensoru veidi, lietojamā sensora izvēle	17
2.2 Izelpas gaisa sastāvs, tā īpatnības	19
2.3 Paraugu savākšanas un uzglabāšanas materiālu veidi, to izvēle	20
2.4 Izelpas gaisā esošo gaistošo savienojumu analīzes metodes izvēle	21
2.5 Ar e-degunu iegūti dati un atbalsta vektora analīze	23
2.6 Ar e-degunu iegūti dati un logistiskās regresijas analīze	26
3. METODES	29
3.1 Pētījuma dizains.....	29
3.2 Iekļaušanas kritēriji.....	31
3.3 Izslēgšanas kritēriji (visām pacientu grupām)	32
3.4 Pacientu raksturojums	32
3.5 Izelpas gaisa ievākšana un analīze	36
3.6 Datu statistiskā analīze	40
4. REZULTĀTI	44
4.1 Ar atbalsta vektora analīzi (AVA) iegūtie dati	44
4.2 Ar logistiskās regresijas analīzi (LRA) iegūtie dati.....	48
5. DISKUSIJA	53
5.1 Pētījuma novitāte, lietderība klīniskajā darbā. Iespējamie rezultātus ietekmējošie faktori.	53
5.2 Datu statistikās analīzes izvēles metodes	56
5.3 Rezultātus ietekmējošo faktoru analīze	59
5.4 Metodes perspektīva. E-deguna pielietojums veiksmīgai plaušu vēža detekcijai	61
6. SECINĀJUMI	64
7. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS	65
8. PATEICĪBAS	71
PIELIKUMS NR.1	72
PIELIKUMS NR.2	73
PIELIKUMS NR.3	75
PIELIKUMS NR.4	76

1. IEVADS

Medicīnai attīstoties, tiek radītas un attīstītas arī dažādas jaunas diagnostiskas metodes un iekārtas. Optimālākās diagnostikas ierīces medicīnā ir neinvazīvas, pacientam un ārstam draudzīgas, kā arī ar augstu precizitāti. Arī plaušu slimību diagnostikā neinvazīvu metožu ar augstu diagnostisko precizitāti meklēšana un attīstīšana ir vienmēr aktuāla, tādēļ tiek izstrādātas arvien jauni rīki un metodes. Jau aptuveni trīsdesmit gadus notiek dažādu gāzveida vielu analizējošu sensoru izpēte ar mērķi izveidot un pielāgot optimālu instrumentu, kas varētu kalpot kā diagnostisks rīks medicīnā. Šo gadu laikā ir veikti daudzi pētījumi, kuros ar mērķi diagnosticēt vai pētīt dažādas plaušu slimības vai to raksturojošus elementus, tiek izmantots un pētīts cilvēka izelpas gaiss un tajā esošie gaistošie organiskie savienojumi (GOS). GOS ir vieni no tiem, kas tiek virzīti kā neinvazīvi plaušu slimību marķieri. Ierīces, kuras spētu analizēt šos marķierus un to parametrus, būtu noderīgi rīki dažādu plaušu slimību diagnostikā un diferencēšanā.

Viena no šādām ierīcēm ir mākslīgais ožas sensors jeb elektroniskais ožas sensors – elektroniskais deguns jeb e-deguns. E-deguns ir atzīts kā detektors, kurš var atpazīt gaisa paraugā esošo GOS maisījumu un izveidot tā saukto smaržas nospiedumu. E-deguns analizē GOS ar kompozītu nanosensoru palīdzību, kuriem ir pielāgoti algoritmi sensoru reakcijas maiņas atpazīšanai un identificēšanai. E-deguna sensori, nonākot kontaktā ar GOS, kas atrodas pār sensoriem plūstošā gaisā, atgriezeniski ar tiem saistās. Izmantojot speciālas datorprogrammas, var fiksēt un pēc tam analizēt sensoru reakcijas un ar tām saistītos parametrus. Tādējādi tiek izveidots smaržas nospiedums – katram ievāktajam paraugam raksturīgs datu kopums.

Pētījumi, kuros tiek izmantots e-deguns, tiek veikti gan dažādu plaušu slimību agrīnai diagnostikai, gan arī slimības smaguma pakāpju diferencēšanai vai specifisku ierosinātāju identificēšanai (specifiski baktēriju celmu u.c.). Jau iepriekš virzīta doma un veikti pētījumi ar e-degenu, izmantojot to kā diagnostisku instrumentu, lai agrīni atklātu plaušu vēzi. Līdztekus elektroniskais deguns ir pētīts un daudzviet pasaulē jau tiek lietots klīnikās arī citu plaušu slimību gadījumos, piemēram, intensīvās terapijas nodaļās kā līdzeklis, lai agrīni konstatētu pneimonijas rašanos pacientiem, kam tiek veikta mākslīgā plaušu ventilācija, kā arī kā papildus diagnostisks rīks pneimonijas diagnosticēšanā jebkuras kategorijas pacientiem, lai izvairītos no liekas antibiotiku ordinēšanas vai arī gluži otrādi – kā jau minētajā gadījumā ar intensīvās terapijas nodaļu pacientiem – lai agrīni uzsāktu attiecīgu ārstēšanu. Kā minēts jau iepriekš, e-deguns pierādījis arī spēju identificēt pneimoniju ierosinātājus, tādējādi ātrāk

iespējams uzsākt empīrisko terapiju pēc nepieciešamības nomainīt uz etiotropu terapiju – ātrāk nekā tas iespējams, gaidot mikrobioloģiskā uzņēmuma kultūru un antibakteriālās jutības rezultātus.

Izelpas gaisa sastāva analīze paver jaunas iespējas attīstīt neinvazīvas medicīniskās diagnostikas ierīces. Šāda iespēja ir īpaši daudzsoļa, jo izelpas gaisu var jebkurā brīdī neinvazīvā ceļā savākt jebkurā apjomā un analizēt tik bieži, cik vien tas ir nepieciešams. Materiāla ievākšanas process pacientam nerada kaitējumu vai diskomfortu, gaisa parauga ievākšanas process praktiski nesaistās arī ar reliģiskiem, etniskiem vai ētiskiem aizspriedumiem vai noliegumiem. Izelpas gaisa GOS analīze ir praktiski nelimitēta, to var viegli atkārtot un datu apstrāde nav operatora (ārsta) atkarīga manipulācija, to neietekmē izpildītāja subjektivitāte. Pats e-deguns ir maza, ērti lietojama, kompakta un portatīva ierīce. Apmācība e-deguna lietošanā ir salīdzinoši vienkārša un ātra. Arī materiāla ievākšana analīzei ar e-degunu (gaisa paraugs) ir vienkārša un ātra, ka arī pēc nepieciešamības viegli atkārojama (Chen *et al.*, 2013). Tādejādi e-deguns kā neinvazīvs diagnostisks rīks ir labs instruments plašam pielietojuma spektram.

Iepazīstoties ar literatūras datiem, jākonstatē, ka maz atrodami dati par smaržu nospiedumu savstarpējo salīdzinājumu pie dažādām plaušu slimībām – pārsvarā veikti pētījumi, kuros ir salīdzināti smaržu nospiedumi pie noteiktas diagnozes salīdzinājumā ar relatīvi veselīgiem indivīdiem.

Promocijas darba autore pētījumus ar e-degunu ir sākusi jau rezidentūras laikā, kad tika veikts pētījums, kura mērķis bija izvērtēt e-deguna pielietojuma iespēju, lai pēc iegūtajiem smaržas nospiedumiem diferencētu bronhiālās astmas, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS), pneimonijas un plaušu vēža slimnieku diagnozes. Šāds darba mērķis tika izvirzīts, jo, kā jau minēts iepriekš, ir maz datu, kur e-deguns tiek izmantots, lai vienlaikus pētītu un verificētu savstarpēji dažādas plaušu slimības, tai skaitā arī savā starpā, ne tikai salīdzinot pret veselīgiem indivīdiem. Strādājot ar 32-sensoru mākslīgās ožas ierīci „Cyrano 320” (*Smith's Detection Ltd*, Pasadena, ASV), tika iegūti 123 izelpas gaisa paraugi un reģistrēti iepriekš minētajām slimībām raksturīgie smaržu nospiedumi; kā arī pārbaudīta metodes diagnostiskā precizitāte, izmantojot atbalsta vektora aprēķina un logistiskās regresijas analīzes metodes un noskaidrots katrai diagnozei optimālais analizējamo parametru kopums un datu analīzes metode (Tirzīte, 2011).

Izmantojot atbalsta vektora aprēķina un logistiskās regresijas analīzes metodes, iegūtie dati liecina par labu metodes diagnostisko precizitāti, ir iespēja prognozēt diagnozes. Darba gaitā secināts, ka metodes diagnostisko precizitāti ir iespējams uzlabot, katrai noteiktai

diagnozei izvēloties atšķirīgu datu analīzes veidu, kā arī katras slimības gadījumā diferencējot analizējamo parametru kopumu, kas īpaši svarīgi, lietojot logistiskās regresijas analīzi. Lai e-degunu varētu pielietot diagnostikas praksē, kā arī ar tā palīdzību varētu noteikt adekvātāko terapiju, nozīmīgi ir pilnveidot un standartizēt iegūto datu algoritmisko un statistisko analīzi. Klīniski izvērtējot elektroniskā deguna potenciālo pielietojumu stacionārā un ambulatorā praksē tika secināts, ka plaušu slimība, kas ir bieža, bet kurai joprojām nav optimālu un precīzu agrīnas diagnostikas rīku, ir plaušu vēzis. Lai gan iegūtie rezultāti rādīja, ka ar e-degunu iespējams ļoti veiksmīgi diagnosticēt gan bronhiālo astmu, gan hronisku obstruktīvu plaušu slimību, šo slimību diagnostikā jau gadu desmitiem tiek veiksmīgi lietoti plaušu funkcionālie testi. E-deguna pielietojums bronhiālas astmas un HOPS pacientu diagnostikā būtu vēlams un iespējams, taču būtiskāku ietekmi uz pacientu dzīvildzi un terapijas taktikas izvēli varētu gūt, agrīni un nekļūdīgi diagnosticējot plaušu vēzi. Nenoliedzami, arī bronhiālas astmas un HOPS pacientiem agrīna un precīza diagnostika ir nepieciešama, taču izvēloties turpmāko darba virzienu, plaušu vēža izpēte tika virzīta primāri, ņemot vērā, ka bronhiālas astmas un HOPS pacientu diagnostikā ir iespējams lietot un kombinēt vairākus plaušu funkcionālos testus (spirometrija ar bronhodilatācijas testu, metilholīna bronhoprovokācijas tests, gāzu difūzijas analīze, ķermeņa pletizmogrāfija, frakcionētā slāpekļa oksīda noteikšana, kardiopulmonālais slodzes tests u.c.) un to atbildes, kas ir neinvazīvi testi, bet plaušu vēža diagnostikai neinvazīvu, jutīgu un specifisku testu nav.

Tālāk pētījums tika izvērstas un ar mākslīgo ožas sensoru tika reģistrēti mērījumi vairākiem simtiem pacientiem ar plaušu vēzi, kā arī citām plaušu slimībām un veseliem indivīdiem. Turpinot rezidentūras darbā iesākto, par **promocijas darba mērķi** tika izvirzīts izveidot vispusīgu zināšanu un datu apstrādes platformu par e-deguna lietošanas iespējām plaušu vēža diagnostikā.

Plaušu vēzis ir viena no biežākajām onkoloģiskajām slimībām. 2012.gadā pasaulē tika konstatēti 1,8 miljoni plaušu vēža gadījumi, kas sastāda 13% no visiem reģistretajiem jebkuras lokalizācijas vēža gadījumiem (World Cancer Report, 2014). Plaušu vēzim ir augsta mirstība, 2012.gadā plaušu vēža dēļ pasaulē miruši 1,59 miljoni pacientu (World Cancer Report, 2014). Plaušu vēža pacientu vidējā piecu gadu dzīvildze ir tikai 17%. Salīdzinājumam, resnās zarnas vēža pacientu piecu gadu dzīvildze ir 65%, krūts vēža gadījumā piecu gadu dzīvildze ir 89%, savukārt prostatas vēža gadījumā piecu gadu dzīvildze ir pat 99% (Cancer Facts & Figures, 2015). 23% plaušu vēža pacientu sākotnēji nav nekādu aizdomīgu radioloģisku izmaiņu un var paiet pat gads līdz plaušu vēzi var diagnosticēt ar radioloģiskām metodēm (Stapley *et al.*, 2006). Šie fakti daudzējādi ir saistāmi ar to, ka nav

lētas, vienkāršas un plaši pieejamas metodes agrīnai plaušu vēža diagnostikai. Ne-sīkšūnu plaušu vēža gadījumā pacientu dzīvildze ir cieši saistāma ar tumora stadiju. Piecu gadu dzīvildze, ja vēzis diagnosticēts agrīni, ir 54% un tā ir tikai 4%, ja vēzis tiek diagnosticēts ceturtajā stadijā. Tikai aptuveni 15% plaušu vēža pacientu vēzi diagnosticē agrīnā stadijā, līdz ar to vairāk par pusi no pacientiem jau ir miruši pirmā gada laikā kopš vēža diagnosticēšanas brīža (Cancer Facts & Figures, 2015).

Plaši pieejamās diagnostiskās metodes – krēpu citoloģiskā izmeklēšana un plaušu rentgenogramma ir zemu jutību, savukārt krūškurvja datortomogrāfija vai pozitronu emisijas tomogrāfija, lai gan ir augstu precizitāti, ir dārgas izmeklēšanas metodes, savukārt fibrobronhoskopija ar biopsijas ņemšanu ir invazīva metode un to nevarētu plaši izmantot kā skrīninga metodi.

Krēpu citoloģiskās analīzes rezultāti ir ļoti atkarīgi no vēža lokalizācijas un pareizas krēpu ievākšanas. Plaušu vēzi ar krēpu citoloģisko izmeklēšanu var sekmīgi diagnosticēt aptuveni 65% gadījumu (pēc dažādiem avotiem no 22 līdz 98%), vislabākie un precīzākiem rezultāti tiek iegūti, ja vēzis ir centrāli lokalizēts (Thunnissen, 2003). Dati atšķiras gan starp dažādām valstīm, gan arī starp klīnikām.

Visprecīzāko informāciju sniedz krūškurvja datortomogrāfija. Pirms dažiem gadiem Lielbritānijā tika veikts Nacionālais plaušu skrīninga pētījums (The National Lung Screening Trial, 2011), NLST. Tā rezultāti rādīja samazinātu mirstību no plaušu vēža, lietojot zema starojuma datortomogrāfiju kā skrīninga rīku un rezultāti guva plašu rezonansi. Tomēr gadu pēc NLST rezultātu publicēšanas, *Journal of the American Medical Association* (JAMA) tika publicēti sistemātiska retrospektīva pētījumu apskata rezultāti, bija tikuši apkopoti dati no MEDLINE, EMBASE un *Cochrane Library* publicētiem pētījumiem, tajā skaitā arī NLST rezultāti (Bach *et al.*, 2012). Lai gan datortomogrāfijas kā skrīninga metodes lietošana kā rekomendēts NLST tiešām uzrādīja zemāku mirstību no plaušu vēža, bija arī divi salīdzinoši nedaudz mazāka apjoma pētījumi, kuros šāds ieguvums netika konstatēts. Datortomogrāfijas kā skrīninga rīka efektivitāte ir neskaidra arī attiecībā uz potenciālo risku, kas saistāms ar zemo, bet tomēr vērā ņemamo radiācijas devu, ko pacients saņem datortomogrāfijas laikā, kā arī neskaidrību par rekomendācijām attiecībā uz turpmākiem kontroles izmeklējumiem un procedūrām. Atzīmēts arī, ka NLST rezultāti ir nepiemēroti vispārīnāšanai un arī fakts, ka datortomogrāfija ir dārgs izmeklējums. Minēti arī tādi neskaidri faktori kā pacientu dzīves kvalitāte, kamēr tiek gaidīti izmeklējuma rezultāti u.c. (Bach *et al.*, 2012).

Histoloģiski izmeklējot fibrobronhoskopijas laikā ņemtu biopsijas materiālu, jutība plaušu vēža diagnostikai ir 88% centrālu, endobronhiālu veidojumu gadījumā, bet perifēru

veidojumu gadījumā jutība ir 34% veidojumiem, kas mazāki par 2 cm, un 63% veidojumiem, kas lielāki par 2 cm (Rivera *et al.*, 2013). Kā jau minēts iepriekš, fibrobronhoskopija un biopsijas ņemšana ir invazīvas un dārgas manipulācijas, kā arī to veikšanai nepieciešama pieredzējusi komanda. Līdz ar to e-deguna ierīce varētu būt problēmas risinājums labas skrīninga metodes ieviešanai plaušu vēža agrīnai atklāšanai.

Promocijas darba mērķis:

Promocijas darba mērķis – veidot vispusīgu zināšanu un datu apstrādes platformu par e-deguna lietošanas iespējām plaušu vēža diagnostikā.

Promocijas darba uzdevumi:

- noteikt atbalsta vektora analīzes metodes jutību un specifiskumu, diferencējot plaušu vēža pacientus no kontroles grupas ar elektronisko degunu „Cyranose 320” (*Smith's Detection Ltd*, Pasadena, ASV);
- noteikt logistiskās regresijas analīzes metodes jutību un specifiskumu, diferencējot plaušu vēža pacientus no kontroles grupas ar elektronisko degunu „Cyranose 320” (*Smith's Detection Ltd*, Pasadena, ASV);
- salīdzināt izmantoto metožu – atbalsta vektora analīzes un logistiskās regresijas analīzes – pielietojamību plaušu vēža detekcijas precizitātē;
- novērtēt izelpas gaisa analīzes ar elektronisko degunu pielietojamību plaušu vēža skrīningā.

Promocijas darba hipotēze:

Ar elektronisko degunu, izmantojot dažādas iegūto datu statistiskās apstrādes metodes, iespējams veiksmīgi diferencēt plaušu vēža pacientus gan no veseliem indivīdiem, gan no citu biežāko plaušu slimību pacientiem.

Ar promocijas darba rezultātiem saistītās pretendenta zinātniskās publikācijas:

1. Tirzīte M, Bukovskis M, Strazda G, Jurka N, Taivans I. Detection of lung cancer in exhaled breath with an electronic nose using support vector machine analysis. *J Breath Res.* 2017 Aug 21;11(3):036009. doi: 10.1088/1752-7163/aa7799
2. Tirzīte M, Bukovskis M, Strazda G, Jurka N, Taivans I. Detection of lung cancer with electronic nose and logistic regression analysis. *J Breath Res.* 2018 Nov 20; 13 (1): 016006, doi: 10.1088/1752-7163/aae1b8

3. Tirzīte M, Strazda G, Jurka N, Taivans I, Bukovskis M. Atbalsta vektora analīzes lietojums slimību diagnostikai ar elektronisko ožas sensoru. Acta Universitatis Latviensis, 2016, 812, 104-109

Pētījums tika veikts saistīti ar ERAF aktivitāti 2.1.1.1., vienošanās nr. 2010/0303/2DP/2.1.1.1.0/10/APIA/VIAA/043.

2. LITERATŪRAS APSKATS

Oža ir maņa, ko diagnostikā izmantoja jau sendienās, un arī mūsdienās ožas iespējas tiek izmantotas. Jau Hipokrāts ir izteicis savus spriedumus par urīna aromātu noteiktu slimību gadījumos. 1.tabulā apkopoti dati par slimībām un ar tiem saistītajiem pirmajiem pētījumiem, kur minēta smarža, salīdzināta ar cilvēka uztverē zināmu smaržu, kas raksturīga attiecīgās slimības gadījumā. Savukārt 2.tabulā apkopoti dati par pirmajiem pētījumiem, kur identificēta konkrēta viela vai savienojums, kas konstatējams noteiktu slimību gadījumā.

Jau pagājušā gadsimta sešdesmitajos gados zinātnē un pētniecībā sāka lietot gāzu masspektrahromatogrāfiju kā ierīci un metodi, lai analizētu gāzveida savienojumus. Pagājušā gadsimta astoņdesmitajos gados tika izstrādāti pirmie elektroniskie sensori gaistošo organisko savienojumu izpētei. Šos elektroniskos sensorus sāka saukt par elektroniskajiem deguniem jeb e-deguniem. Pirmie pētījumi, izmantojot e-degunu kā medicīnisku diagnostisku instrumentu, tika veikti pagājušā gadsimta deviņdesmitajos gados, plašāki pētījumi sākās ap tūkstošgades miju. Šo gadu laikā e-deguns pētīts ne tikai kā rīks plaušu slimību izpētei, bet arī daudzu citu slimību grupu izpētei, piemēram, gastrointestinālā trakta slimību, t.sk. gastrointestinālu tumoru diagnostikā, brūču infekciju diagnostikā, smadzeņu tumoru diagnostikā, endokardīta un pat miega apnojas diagnostikā (Alphus, 2011).

Cilvēka izelpas gaisā ir tūkstošiem GOS, ko var izmantot kā neinvazīvus plaušu slimību marķerus. Pirmo reizi elektroniskā deguna koncepts tika publicēts 1982. gadā, raksta autori bija *Persuade* un *Dodd*. Autori rakstīja, ka gāzu sensoru atbildes varētu tikt analizētas ar mākslīgiem neironu tīkliem, tādējādi ievērojami paaugstinot analīžu jutību un precizitāti. Šos zinātniekus var arī saukt par pirmajiem, kuri elektroniskos ožas sensorus sāka saukt par e-deguniem. Tālāk jau 1985. gadā Gordons ar kolēģiem veica pētījumu, kurā secināja, ka pacientiem, kas slimo ar plaušu vēzi, izelpas gaisā ir atrodami GOS, pēc kuriem šo pacientu izelpas gaisu var atšķirt no veselu pacientu izelpas gaisa. Pētījums tika veikts, izmantojot gāzu hromatogrāfu un, nekonkretizējot, tieši kādi ir šie savienojumi, starp 49 pieraksta smailēm tika identificētas 22 hromatogrāfa analīzē radušās smailes, kas raksturīgas plaušu vēža pacientu izelpas gaisam (Gordon *et al.*, 1985). Šim pētījumam sekoja interese sākt plaušu slimnieku izelpas gaisu pētīt ar e-degunu kā jaunāku un vienkāršāku metodi.

1.tabula. Pirmo pētījumu dati par smaržu saistību ar konkrētām slimībām. Dati sakārtoti hronoloģiskā secībā, tabula adaptēta no (Alphus, 2011)

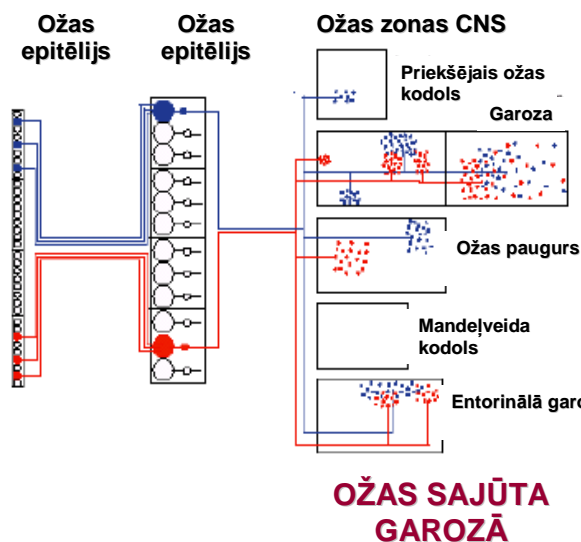
Problēma	Paraugs	Aromāts	Autors
Podagra	Āda	Podagriska smaka	Liddell, 1976
Hiperaminoacidūrija	Jaundzimušā āda	Kaltēti apiņi vai iesals	Liddell, 1976
Hipermetioninēmija	Jaundzimušā elpa	Salda augļu vai zivju	Liddell, 1976, Hayden 1980
Kļavu sīrupa slimība	Urīns, sviedri	Kļavu sīrups	Liddell, 1976, Pavlou & Turner, 2000
Mikobakteriāls limfadenīts (skrofuloze)	Sviedri	Nostāvējies alus	Liddell, 1976
Bakas	Āda	Baku smaka	Liddell, 1976
Tīfs	Āda	Svaigi cepta maize	Liddell, 1976, Hayden, 1980
Dzeltenais drudzis	Āda	Svaiga gaļa	Liddell, 1976, Hayden, 1980
Aknu slimības	Elpa	Tikko nopļauts āboliņš	Hayden, 1980
Acidoze	Āda, elpa	Salda siera	Hayden, 1980, Pavlou & Turner 2000
Ketoacidoze	Elpa	Acetons	Hayden, 1980
Aknu mazspēja	Elpa	Puvušas zivis	Hayden, 1980, Smith, 1982
Urēmija	Elpa	Zivju smaka, amonjaka smaka	Hayden, 1980
Sastrēguma sirds mazspēja	Sirds	Dimetilsulfīds	Smith, 1982
Anaeroba infekcija	Āda, sviedri	Puvuši āboli	Pavlou & Turner, 2000
Bakteriāla vaginoze	Maksts izdalījumi	Amīni	Pavlou & Turner, 2000
Urīnpūšļa infekcija	Urīns	Amīni	Pavlou & Turner, 2000
Pseudomonu infekcija	Āda, sviedri	Vīnogas	Pavlou & Turner, 2000
Trimetilamīnūrija	Āda, urīns	Zivju	Pavlou & Turner, 2000

2.tabula. Vēsturiski pirmie identificētie gaistošie organiskie savienojumi kā biomarkēri konkrētu slimību gadījumā. Dati sakārtoti hronoloģiskā secībā, tabula adaptēta no (Alphus, 2011)

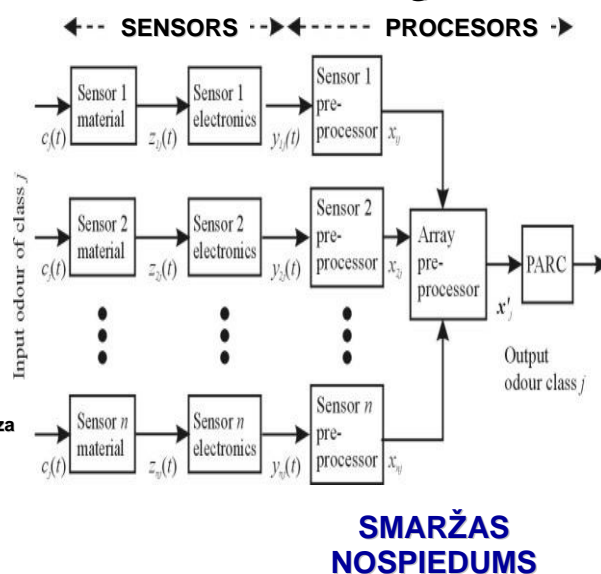
Slimība	Gaistošie organiskie savienojumi	Pirmo pētījumu autori
Šizofrēnija	Pentāns, oglekļa disulfīds	Smith & Sines, 1960, Smith <i>et al.</i> , 1969, Phillips <i>et al.</i> , 1993
Cukura diabēts	Acetons, etanols, metilnitrāts	Rooth & Ostenson, 1966, Crofford <i>et al.</i> , 1997, Ping <i>et al.</i> , 1997, Novak <i>et al.</i> , 2007
Aknu ciroze	Dimetilsulfīds, merkaptāni	Chen <i>et al.</i> , 1970
Halitoze	Sērūdeņražskābe, metilmerkaptāns, dimetilsulfīds	Kaizu, 1976, Van den Velde <i>et al.</i> , 2009
Urēmija	Dimetilamīns, trimetilamīns	Simenhoff <i>et al.</i> , 1977
Hronisks hepatīts	Metilmerkaptāns, dimetilsulfīds	Kaji <i>et al.</i> , 1978
Kļavu sīrupa slimība	2-oksoizokapronskābe	Bondy & Rosenberg, 1980
Fenilketonūrija	Fenilpiruvānskābe, fenilpienskābe, feniletikskābe	Bondy & Rosenberg, 1980
Tirozinēmija	p-hidroksifenilpiruvātskābe	Bondy & Rosenberg, 1980
Aknu encefalopātija	3-metilbutanāls	Goldberg, 1981
Periodonta slimības	Piridīns, pikolīni	Kostelc <i>et al.</i> , 1981
Plaušu vēzis	Alkāni, ketoni, specifiski aromātiski ogļūdeņraži (benzola derivāti)	Manolis, 1983, Gordon <i>et al.</i> , 1985, Preti <i>et al.</i> , 1988, Phillips <i>et al.</i> , 1999, 2003
Oksidatīvs stress	8-izoprostāns	Montuschi <i>et al.</i> , 1999
Trimetilamīnūrija	Trimetilamīns	Pavlou & Turner, 2000
Transplantāta atgrūšanas reakcija	Oglekļa sulfīdi	Studer <i>et al.</i> , 2001
Krūts vēzis	C4-C20 alkāni	Phillips <i>et al.</i> , 2003
Cistiskā fibroze	Leikotriēns B4, interleikīns 6, oglekļa sulfīds, alkāni	Carpagnano <i>et al.</i> , 2003, Phillips <i>et al.</i> , 2004
Aknu vēzis	Heksanāls, 1-oktēn-3-ols, oktāns	Xue <i>et al.</i> , 2008
Nekrotizējošs enterokolīts	2-etil-1-heksanols	De Lacy Costello <i>et al.</i> , 2008
Holēra	p-met-1-en-8-ol dimetildisulfīds	Garner <i>et al.</i> , 2009

E-degunu var pielīdzināt ar ļoti smalku smaržu jutību apveltītam zīdītāju degunam (1.att.).

Zīdītāja deguns

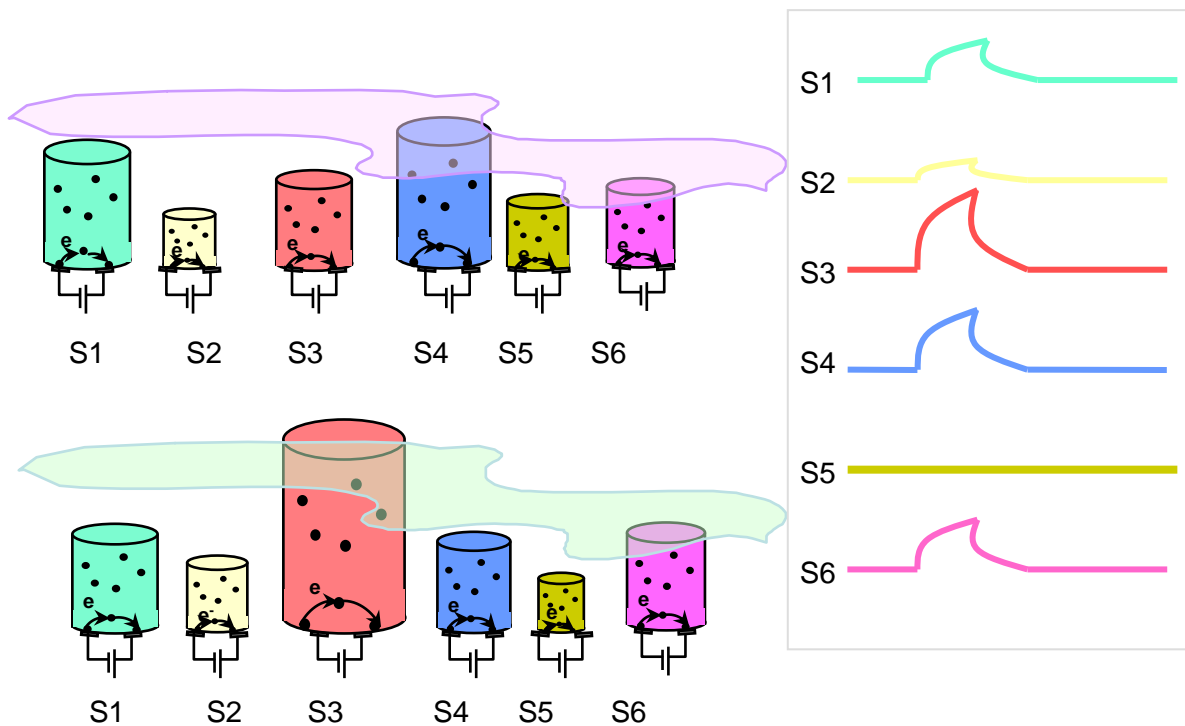


Elektroniskais deguns



1. attēls. Zīdītāja deguna un e-deguna darbības principu salīdzinājums

E-deguns ir atzīts par detektoru, kurš ātri var atpazīt gaisa paraugā esošos gaistošos organiskos savienojumus un izveidot katram paraugam individuālu smaržas nospiedumu. E-deguns sastāv no trim lielām pamatdaļām – parauga ievākšanas un īslaicīgas uzglabāšanas sastāvdaļas, sensoru sastāvdaļas un datu analīzes daļas. Par šīm sastāvdaļām un to īpatnībām sīkāk apskatīts turpmāk. Īsumā aprakstot e-deguna darbības principu e-degunu var raksturot kā analizatoru, kas analizē GOS, izmantojot kompozītus nanosensorus, kuriem ir pielāgoti algoritmi sensoru reakcijas maiņas atpazīšanai un identificēšanai. Pārsvarā pētījumos medicīnā tiek izmantoti e-deguni ar konduktivitātes tipa sensoriem, kas, nonākot kontaktā ar gaistošajiem savienojumiem, kas atrodas pāri sensoriem plūstošā gaisā, atgriezeniski ar tiem saistās. Saistoties ar šiem savienojumiem palielinās sensoru tilpums un līdz ar to palielinās elektriskā pretestība. Relatīvās elektriskās pretestības pārmaiņas tiek fiksētas līkņu veidā, veidojot jau iepriekš minēto smaržu nospiedumu (2.att.). Līknes var analizēt nosakot maksimālo vērtību (R_{max}), laukumu zem līknes (S), līknes pieauguma ātrumu ($tg\alpha$) vai arī jebkādu citu vēlamu lielumu.



2.attēls. E-deguna reģistrētās sensoru elektrisko pretestību izmaiņas

Analizējot iegūtos datus pēc šādas formulas, tiek aprēķinātas relatīvās pretestības pārmaiņas jeb līknes amplitūda:

$$\Delta R/R_0 = (R_{\max} - R_0)/R_0,$$

kur R_0 – bazālās līknes vērtība, R_{\max} – maksimālā līknes vērtība.

Izmantojot plašam patēriņam pieejamos e-degunus, pārsvarā analīzes rezultātā tiek noteikts smaržas nospiedums – gaisā esošo vielu kopums, kas raksturīgs katram attiecīgajam ievāktajam paraugam. Šajā gadījumā lietotājs nevar konkrēti identificēt individuālos GOS un to daudzumu izelpas gaisā, bet tiek izveidots analizējamā parauga smaržas nospiedums – līdzīgi kā cilvēks vai dzīvnieks atpazīst un asociē smaržu, nezinot smaržu veidojošo ķīmisko vielu sastāvu, piemēram, kad cilvēks savā apziņā asociē, ka smaržo pēc rozēm, kafijas vai degošām rudens lapām (Briglin *et al.*, 2002). Atkarībā no e-deguna modeļa, sensoru veida un darbības mērķa atbildes dati, ko sniedz e-degus, var būt ne tikai smaržas nospieduma radīšana, bet gan vielas identificēšana, tās koncentrācijas izvērtēšana, var tikt arī sniegti dati par to, kādai smaržai analizētais paraugs līdzinās cilvēka uztverē. E-degunus ražo dažādas firmas, tie atšķiras gan pēc materiāliem, kas tiek izmantoti sensoru izgatavošanai, gan arī pēc sensoru skaita un dažādības.

Elektronisko smaržu sensoru priekšrocības, pielietošanai medicīnā:

- neinvazīvs tests,
- viegli atkārtojams,
- ātri iegūstami rezultāti,
- ierīce ir maza, portatīva,
- ierīce ir vienkārši lietojama, analīzes veikšanai nepieciešama minimāla personāla apmācība,
- minimāls diskomforts pacientam, nesāpīga procedūra, nav nepieciešama īpaša sagatavošanās,
- minimāls pacienta apkaunojums (t.i., atkarībā no pacienta reliģiskās, etniskās u.c. piederības pacients var just apkaunojumu, ja ir jānodod, piemēram, urīna analīze, ja pacientam jāizgērbjas, lai pacientam veiktu plaušu rentģenuzņēmumu utt.).

Elektronisko smaržu sensoru trūkumi, lietojot medicīnā:

- nestandartizēta metode,
- augsts mitruma saturs izelpas gaisā var ietekmēt rezultātu,
- nav pietiekamu pierādījumu konkrētas atradnes saistībai ar attiecīgām slimībām,
- precīzi jākalibrē,
- nepieciešama datu filtrēšana, papildus kritēriju noteikšana (piem., smēķētājs / nesmēķētājs)
- liekās informācijas (“trokšņa”) atdalīšana.

2.1 E-degunu sensoru veidi, lietojamā sensora izvēle

Kā jau tika minēts iepriekš, viena no e-deguna pamatdaļām ir sensoru daļa. Dažādo e-degunu tipu sensorus var iedalīt 4 grupās jeb kategorijās:

- konduktivitātes sensori,
- pjezoelektriskie sensori,
- MOSFET (Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect Transistor) sensori,
- optiskie sensori.

Atsevišķas minētās kategorijas var iedalīt apakšgrupās. Ir 2 veidu konduktivitātes sensori – metālu oksīdu sensori un polimēru sensori. Metālu oksīdu sensori / pusvadītājsensori ir vieni no plašāk lietotajiem sensoriem elektroniskajos mērinstrumentos, t.sk. arī e-degunos un ir plaši pieejami tirdzniecībā. Parasti to sastāvā ir cinka, svina vai titāna oksīdi, ar aerolaku noklāts irīdijs ar kādu no cēlmetāliem (visbiežāk platīnu vai palādiju) kā metāla katalizatoru. Pusvadītāji, ar kuriem mijiedarbojas gaistošie savienojumi, ir iekļāti starp

diviem metāla kontaktiem pār pretestības sildelementiem, kas funkcionē 200-400°C temperatūrā. Paaugstinātajā temperatūrā izdalītais siltums ir nozīmīgs faktors mehānisko konstrukciju sensoru kameru izveidei. Kad gaistošie organiskie savienojumi plūst pāri oksīdu sensoriem, mainās pretestība starp abiem metāla kontaktiem proporcionāli gaistošo organisko savienojumu koncentrācijai. Polimēru sensori – otrs konduktivitātes sensoru tips – ir polimēru vadītājsensori, kas arī tiek bieži lietoti e-degunos. To uzbūve ir līdzīga kā iepriekš, tikai aktīvais materiāls ir polimērs ar vadītāja īpašībām. Pretestības maiņa notiek, kad gaistošie organiskie savienojumi savienojas ar polimēru struktūrām. Saistības pamatā ir jonu saites, bet tās var būt arī kovalentās saites. Saistība izmaina elektronus gan polimēru ķēdī, vadīšanu ietekmē polimēru struktūrai piederošie joni un funkcionālās grupas.

Arī pjezoelektriskos sensorus var dalīt 2 grupās – kvarcu kristālu mikrobalansa sensori un virsmas akustisko viļņu sensori. Šie sensori var detektēt masas izmaiņas, spiedienu, spēku un paātrinājumu, e-degunos tie ir konfigurēti masas izmaiņas detektēšanai. Kvarca kristālu mikrobalansa sensori sastāv no rezonējoša diska dažādu milimetru diametrā, tā abās pusēs ir savienoti metāla elektrodi. Ierīce sāk rezonēt noteiktā frekvencē (parasti 10-30 MHz), kad tā saskaras ar svārstības radošu signālu. Virsmas akustisko viļņu sensori atšķiras no iepriekšējiem – kvarcu kristālu mikrobalansa sensoriem, jo šie ir veidoti, lai viļņi nevis plūst apkārt sensoram, bet plūst pāri tā virsmai. Šie sensori darbojas augstākās frekvencēs (vairāki simti MHz), var fiksēt lielāku frekvenču izmaiņas. Lai gan frekvenču diapazons ir plašāks, pārvade parasti ir sliktāka.

MOSFET sensori – to princips ir, ka gaistošie savienojumi saskaras ar katalītisku metālu, kas var radīt reakciju metālā un šī reakcija lauka pārvades sensoros maina elektrisko vadītspēju.

Optiskie šķiedru sensori – šajos sensoros ir stikla šķiedras ar plānu ķīmiski aktīvu materiālu, kas vai nu nokļāj šķiedras pilnībā vai arī ir tikai to galos. Gaismas avots ar nemainīgu frekvenci tiek starots caur šīm šķiedrām un notiek aktīvā materiāla krāsas maiņa dažādu gaistošu organisko savienojumu klātbūtnē (Chen *et al.*, 2013).

Kā jau tika minēts iepriekš, katram sensoru tipam ir savas priekšrocības un trūkumi, sensoru veidu parasti izvēlas, ņemot vērā mērķi, kādam e-degūns tiks izmantots. Tā kā e-degūnu izmantošanas veidi ir visai plaši un tie tiek izmantoti ne tikai medicīnā, bet arī pārtikas rūpniecībā, vides piesārņojumu noteikšanā, farmācijā un pat sprāgstvielu meklēšanā lidostās, tad katrai nozarei ir nepieciešams nedaudz cits e-degūnu veids. E-degūna sensoru tipa izvēlē tiek ņemta vērā gan e-degūna cena, sensoru ilgtspēja un stabilitāte noteiktos apstākļos, to enerģijas patēriņš, sensoru reversibilitāte, selektivitāte, portabilitāte, atbildes

sniegšanas laiks, sensoru ražošanas procesa sarežģītības pakāpe, noturība dažādās temperatūrās un mitruma apstākļos, daļiņu skaits, kāds izraisa reakciju (piem., 5 – 500 daļiņas uz miljonu vai miljardu), masas sensitīviem sensoriem – vai reakciju izraisa nanogramus vai pikogramus smagas daļiņas u.c. Ir arī pētīts e-deguna apvienojums ar spirometriju (de Vries *et.al.*, 2015). Kā jau tika minēts iepriekš, pētījumos medicīnā visplašāk tiek lietoti konduktivitātes sensori, arī lielākajā daļā pētījumu, kuros pētītas dažādas plaušu slimības, tiek lietoti konduktivitātes sensoru e-deguni un to lietošana tiek rekomendēta arī *European Respiratory Monograph* 2010.gada izlaspas gaistošo savienojumu analīzei veltītajā izdevumā (*European Respiratory Monograph* 2010), līdz ar to arī šajā pētnieciskajā darbā tika izvēlēta konduktivitātes sensoru tipa 32-sensoru mākslīgās ožas ierīce „Cyrano 320” (*Smith’s Detection Ltd*, Pasadena, ASV). Tieši „Cyrano 320” ierīce veiksmīgi lietota pētījumos, kas ir vieni no vairāk citētajiem un būtiskākajiem pētījumiem e-deguna pielietošanas izpētē, šie ir arī pētījumi, uz kuriem visbiežāk tiek balstīta citu autoru turpmāko pētījumu metodoloģiskā struktūra (Dragonieri *et al.*, 2007, Dragonieri *et al.*, 2009, Gordon *et al.*, 1985).

2.2 Izlaspas gaisa sastāvs, tā īpatnības

Pētījumos par izlaspas gaisā esošajiem gaistošajiem savienojumiem ir konstatēts, ka cilvēka elpā ir simtiem gaistošo organisko savienojumu, tie pārsvarā ir mazās koncentrācijās un tikai aptuveni 50 savienojumi ir sastopami ikviena vesela cilvēka izelpā. Pārējie savienojumi ir sastopami tikai noteiktu slimību gadījumos. Gaistošie organiskie savienojumi izdalās stundas – dienas līdz pat nedēļas pirms citiem slimības simptomiem. Nosakot konkrētus savienojumus, to koncentrācija paraugā korelē ar koncentrāciju serumā. Izlaspas gaisā esošie savienojumi ir gan mazas neorganiskas molekulas, gan arī daudzi organiski GOS, no kuriem daļa sastāda tikai dažas miljarda daļas vai pat tikai dažas triljondaļas no kopējā izlaspas gaisa sastāva.

Izlaspas gaisā ir gan endogēni, gan eksogēni gaistoši savienojumi. Endogēni gaistoši savienojumi pārsvarā ir lipofili savienojumi ar augstu molekulāro svaru un tie parasti izlaspas gaisā ir zemās koncentrācijās. Gāzveida endogēni savienojumi, kam ir dažāda šķīdība asinīs (dažām gāzēm šķīdība ir zema, citām – augsta), attiecīgi tiek konstatēti izlaspas gaisā atšķirīgās koncentrācijās.

Eksogēni gaistoši savienojumi var būt, piemēram, toksīni vai kairinošas, kaitīgas gāzes, šo vielu konstatēšana liecina par iepriekšēju ekspozīciju ar šiem savienojumiem, pārsvarā tie ir būtiski kā iespējami kancerogēni. Taču eksogēno vielu konstatēšana un klātbūtne nenozīmē, ka cilvēkam ir šo vielu radīts bojājums vai slimība. Tie tikai ir kā norādes par iespējamu

problēmu, slimību esamību vai iespējamu šo kaitīgo vielu darbības rezultātā izraisītu slimību attīstību nākotnē. Ielpas gaisā var būt daudzu dažādu eksogēnu gaistošu savienojumu „pēdas” un tās var būt nonākušas cilvēka organismā gan ieelpojot, gan var būt tikušas absorbētas caur ādu vai norītas. Visbiežāk eksogēni kaitīgi savienojumi cilvēka organismā nonāk pēc smēķēšanas, no ugunsgrēka dūmiem, industriālā, transporta radītā gaisa piesārņojuma, no toksisku vielu noplūdēm vai no attīrīšanas procesiem. Eksogēni gaistoši savienojumi rodas arī dabiskos piesārņojumos, piemēram, sēra dioksīds, sērūdeņražskābe no ģeotermāliem avotiem – vulkāniem, karstajiem avotiem, geizeriem, purviem, mūklājiem, raktuvēm u.c.. Līdzīgi kā endogēnie gaistoši savienojumi, arī eksogēnie gaistošie savienojumi, kas visbiežāk tiek konstatēti ielpas gaisa paraugos, ir lipofili savienojumi. Pēc nonākšanas cilvēka organismā šie eksogēnie savienojumi glabājas tauku rezervēs un tur var glabāties un kumulēties gadiem ilgi. Līdz ar to izelpas gaisā eksogēnos gaistošos savienojumus var konstatēt gan nedēļām, gan mēnešiem un gadiem ilgi pēc ekspozīcijas. Eksogēno savienojumu daudzums, kas var tikt konstatēts izelpas gaisā, ir atkarīgs no dažādiem faktoriem, piemēram, ekspozīcijas ilguma, savienojumu šķīdības un atdalīšanās koeficientiem audos, kā arī cilvēka masas un tauku daudzuma. Pētījumos uzmanība nereti tiek akcentēta tieši uz lipofilajiem gaistošajiem savienojumiem, jo vairums no līdz šim zināmiem vēža biomarkieriem ir lipofili un tie tiek uzglabāti tauku rezervēs (*European Respiratory Monograph*, 2010; Cheng *et al.* 2009).

GOS izelpas gaisā var nonākt vai nu no asinsrites, vai arī rasties alveolās vai jebkurā citā elpceļu daļā, kā arī, kā jau minēts, GOS var nākt no tauku rezervēm (gan endogēni radušies, gan eksogēni uzņemtie savienojumi). Jāņem vērā, ka zināmā mērā savāktajam gaisam var būt arī neliels piejaukums no savākšanas un uzglabāšanas procesā izmantoto līdzekļu izejmateriālu sastāvdaļām.

2.3 Paraugu savākšanas un uzglabāšanas materiālu veidi, to izvēle

Jau iepriekš tika minēts, ka būtiska e-deguna pamatsastāvdaļa ir parauga ievākšana un īslaicīga uzglabāšana. Precīzai analīzei svarīgi ir izvēlēties ne tikai atbilstošu ievāktā gaisa parauga sensoru veidu, kas tika apskatīts jau iepriekš, bet arī optimālāko parauga savākšanas un uzglabāšanas veidu. Izelpas gaiss var tikt ievākts un uzglabāts dažādi, šī procesa detaļas un īpatnības visplašāk aprakstītas *European Respiratory Monograph* (2010) īpašajā izdevumā, kas veltīts izelpas gaisa analīzei. Šeit arī minēti ieteicamie paraugu ievākšanas un uzglabāšanas materiāli un veidi:

- 1) „Tedlar” maisos – tie ir politetrafluoroetilēna vai polivinilfluorīda maisi,

- 2) „FlexFoil” maisos, kas sastāv no polietilēna tereftalāta, alumīnija folijas, neilona un hlorēta polietilēna,
- 3) „Nalofan” maisos, kas sastāv no polietilēna tereftalāta,
- 4) stikla tvertnēs vai pudelēs,
- 5) termiskas desorbcijas traukos, kuru pārklājumu sastāvā iekļauti tādi adsorbenti kā porainas polimēru gumijas, oglekļa savienojumu sieti vai grafitizēts ogleklis,
- 6) maisos ar mikroskopisku sorbenta pārklājumu vai
- 7) metāla tvertnēs, nerūsējoša tērauda kārbās.

Ir jāņem vērā, vai un kāds ir aktīvo vielu zudums paraugu uzglabāšanas laikā. Īpaši nestabili savienojumi, kurus grūti uzglabāt, ir biogēnie amīni, kā arī sēru saturošie savienojumi. Tos ļoti labi izdodas uzglabāt metāla tvertnēs vai termiskās desorbcijas traukos. Šādos traukos gaisa paraugus var uzglabāt pat mēnešiem, tomēr ilgstoši uzglabājot ne visi izelpas gaisa GOS tajos paliek nemainīgi. Šādu tvertņu pielietošanas trūkums ir arī to ļoti augstā cena (*European Respiratory Monograph*, 2010).

Uzglabāšana polimēru maisos ir pētīta *Beauchamp et al.* (2008) un *Mochalski et al.* (2009) darbos. Piemēram, ūdens un daži polārie savienojumi samērā ātri difundē caur „Tedlar” maisu sienām, bet pārējie savienojumi šajos maisos saglabājas ilgstoši.

Ņemot vērā citu autoru pieredzi, kā arī jau iepriekš minētajā *European Respiratory Monograph* izdevumā aprakstītās materiālu priekšrocības, pētījuma veikšanā tika izvēlēts izmantot polietilēna tereftalāta maisus.

2.4 Izelpas gaisā esošo gaistošo savienojumu analīzes metodes izvēle

Datu analīzes daļa ir trešā būtiskā e-deguna pamatsastāvdaļa. Vienlīdz būtiski kā izvēlēties darba mērķim atbilstošāko un optimālāko sensoru veidu un parauga ievākšanas un uzglabāšanas veidu, ir izvēlēties atbilstošāko datu analīzes veidu.

Jāatzīmē, ka bez e-deguna ir arī citas datu analīzes metodes gaistošu savienojumu analīzei, piemēram, gāzu hromatogrāfijas masspektrafotometrija (GH-MS). Tomēr pirms parauga analīzes GH-MS tas tiek apstrādāts un tajā esošie GOS tiek koncentrēti, lai tālāk tiktu savstarpēji atdalīti, bet parauga uzglabāšanas, koncentrēšanas un hromatogrāfiskas atdalīšanas gaitā zūd savienojumi, kuri ir reaģētspējīgi, termiski labili un ātri noārdās. Savukārt izmantojot e-degunu, analīzes gaitā var fiksēt un analizēt reaģētspējīgus savienojumus un savienojumus, kas ātri mainās – noārdās vai pārveidojas ārējo faktoru ietekmē. Piemēram, izelpas gaisā ir ūdens tvaiki, kuru kondensēšanās var ietekmēt polāru savienojumu, tādu kā aldehīdi un spirti, koncentrāciju (*European Respiratory Monograph*, 2010). Analizējot

paraugus ar e-degunu, analīze tiek veikta ar augstu ticamību un izšķirspēju laikā – parauga analīzi var veikt gandrīz momentāni pēc tā ievākšanas.

Attiecībā pret parametru izvēli, kas tiek izvēlēta turpmākai datu analīzei jāsaprot, ka līdz šim nav vienotu principu, tieši kādi rādītāji ir jānosaka un jāizmanto turpmākai datu analīzei. Kā jau minēts iepriekš, var reģistrēt dažādus parametrus, kā sensoru pretestības izmaiņas līknes pieauguma ātrumu un maiņas, laukumu zem līknes utt. Tāpat nav arī vienotu principu, kāda statistiskā datu apstrādes metode būtu optimālākā izmantošanai pacientu ar iespējamu plaušu slimību izelpas gaisa paraugs analīzei. Arī 2017.g. publicētā Eiropas Respiratorās Biedrības (*European Respiratory Society, ERS*) darba grupas ziņojumā par tehnisko standartu ieteikumiem turpmākajiem pētījumiem ar izelpas gaisa biomarkieriem ar mērķi atklāt iespējamās plaušu slimības nav konkretizēts sīkāk par šiem parametriem, minot visai daudz variablos lielumus un statistiskās datu apstrādes metodes, kuras būtu ieteicams izmantot (*A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease*, 2017). Ir veikts arī retrospektīvs pētījums, kurā apskatīti 73 iepriekš veikti pētījumi par GOS analīzes izmantošanu, lietojot dažādas datu statistikas metodes, un arī tajās nav izvirzīta viena pārāka datu statistiskās apstrādes metode, ko būtu ieteicams primāri izmantot turpmākajos pētījumos (Krīlaviciute *et al.*, 2015).

Diemžēl promocijas darba izstrādāšanas laikā šie ziņojumi vēl nebija publicēti, tādēļ darba veikšanai tika izvēlēts salīdzināt divas statistiskās datu analīzes metodes – atbalsta vektora analīzi un logistiskās regresijas analīzi, kas katra ir ar atšķirīgu datu apstrādes metodiku un principu, bet abas jau bija ieteiktas iepriekšējos statistikas speciālistu veiktajos un publicētajos pētījumos kā metodes, kuras var izmantot ar e-degunu ievāktu datu analīzei (Chen *et al.*, 2013, García-González, Aparicio, 2002). Tika ņemti vērā arī iepriekš publicētie dati, ka metabolomikas pētījumos nav viena vislabākā algoritma un katrā individuālajā gadījumā metode būtu jāpiemeklē, ņemot vērā pētīto problēmu un datu kopas (Goodacre *et al.*, 2007).

Tā kā ar e-degunu ievāktu datu apstrāde ir kompleksa un sarežģīta, pilnvērtīgai iegūto datu analīzei nepieciešams izvēlēties datu apstrādes sistēmas, kas ir kompleksas un ir izveidotas liela apjoma datu analīzei. Promocijas darba ietvaros datu analīzes sistēmas izvēles principi darbam ar e-degunu iegūto datu analīzei ir aprakstīti un publicēti Latvijas Universitātes rakstu Medicīnas 812.sējuma (Tirzīte *et al.*, 2016) un tie tiek aplūkoti arī turpmāk.

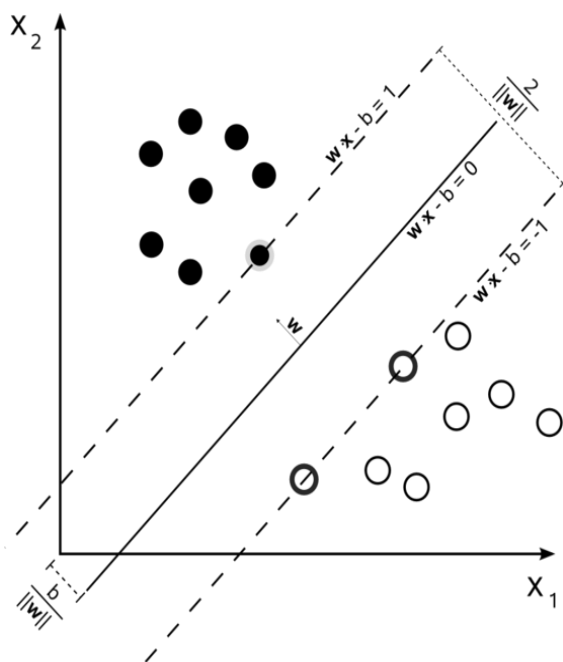
Liela apjoma datu apstrādei jāizmanto multivariablu vērtību analīzes veidi un „mašīnmācība” jeb automatizētā datu klasifikācija. „Mašīnmācības” realizēšanā tiek lietoti

principālkomponentu analīzes apakštīpi jeb analīžu veidi. Principālkomponentu analīze ir salīdzinoši ātra, datorizēta metode, lai atpazītu un analizētu nepārraugāmi lielus datu klasterus (Chen *et al.*, 2013). Principālkomponentu analīzes algoritmi tiek uzskatīti un klasificēti arī kā “uzraudzītās mācīšanās” veidi, t.i., tos izmanto datorizētu un robotizētu sistēmu apmācībā atpazīt un klasificēt dotos lielumus pēc noteiktiem algoritmiem. Viens no principālkomponentu analīzes veidiem ir regresijas analīze un regresijas analīzes veidi ir atbalsta vektora analīze un logistiskās regresijas analīze. Arī jau iepriekš minētajā ERS darba grupas ziņojumā tiek rekomendēts izmantot principālkomponentu analīzi kā klasterēšanas metodi izpētes datu analīzei (*A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease*, 2017).

2.5 Ar e-degunu iegūti dati un atbalsta vektora analīze

Atbalsta vektora analīze (arī saukta par atbalsta vektora tīklu) ir datu modeļus pārraugošs tīkls ar asociētiem algoritmiem, kas analizē klasificējamus datus. Vienlaikus tas ir arī viens no “mašīnmācības” (*machine learning*) jeb automatizētās datu klasifikācijas veidiem. Vispirms atbalsta vektora analīzē (AVA) tiek formēti paraugi un tiek norādīts, kā kurš paraugs būtu jāidentificē, un turpmāk atbalsta vektora analīzes gaitā tiek veidoti un realizēti algoritmi, kas datus iedala atbilstoši vienai vai otrai kategorijai. AVA ir viens no binārās lineārās klasifikācijas rīkiem. Paraugu formēšana nozīmē, ka katras analīzes dati tiek formēti tā kā attēli. Katra analīzē iegūtā vienība tiek pārvērsta vektorā un šie vektori veido savdabīgu attēlu, vizualizāciju. Tālāk tiek norādīts, kā kurš šo vektoru veidotais paraugs būtu jāidentificē un tas tad arī veido šos jau pieminētos datus kategorijās iedalīto algoritmus. AVA modelis ir parauga attēlošana tādā veidā, ka tas tiek kartēts tā, ka dažādu kategoriju paraugi tiek skaidri atdalīti atsevišķās grupās, līdz ar to jauniegūtie paraugi bez pārklāšanās tiek iedalīti vai nu kā atbilstoši vienai vai otrai grupai (Cortes, Vapnik, 1995). Piemēram, ja paraugs tiek iedalīts kā plaušu vēža pacienta paraugs, tas netiks vienlaicīgi iedalīts un nosaukts arī kā tuberkulozes pacienta paraugs vai vesela pacienta paraugs. Atbilde, kurai grupai paraugs pieder, ir tikai viena un noteikta. Jo lielāks ir attālums no sadales robežas līdz tuvākajam jebkuras klases datu punktam (funkcionālā robeža), jo mazāka ir ģeneralizācijas kļūda (3. attēls). Kā atbalsta vektora analīzes plaša praktiskā pielietojuma piemēru var minēt pasta sūtījumu adresātu atpazīšanas un sadales ierīces darbu. Ierīce ir apmācīta un ar AVA palīdzību atšķir dažādiem rokrakstiem rakstītus pasta indeksu ciparus un valstu, pilsētu nosaukumus. Ierīcē glabājas ļoti dažādu rokrakstu paraugi un jebkuru uzrakstīto zīmi ierīce

pielīdzinās kādam no tai zināmajiem šabloniem. Lai arī cik dažādi mēdz būt katra cilvēka rakstītie cipari un burti, tie tiks pielīdzināti tiem pēc parauga vistuvākajiem un tā arī atpazīti.



3.attēls. Atbalsta vektora analīzes princips (https://en.wikipedia.org/wiki/Support_vector_machine#/media/File:Svm_max_sep_hyperplane_with_margin.png)

Gromski ar kolēģiem salīdzinājis dažādu datu apstrādes metožu efektivitāti, analizējot datus, kas iegūti ar elektronisko degunu. Vienu un to pašu datu analīzei tika izmantotas un salīdzinātas četras metodes – lineārā diskriminanta analīze, daļējā mazāko kvadrātu diskriminantu analīze, gadījuma mežu (*random forests*) tipa analīze un atbalsta vektora analīze. Atbalsta vektora analīzei bija visaugstākā precizitāte (91,66%), kam cieši seko lineārā diskriminanta analīze (91,56%), līdz ar to šīs divas metodes tiek ieteiktas kā izvēles metodes, lai analizētu ar elektronisko degunu iegūtos datus ar augstāko precizitāti, jutību un specifiskumu (Gromski *et al.*, 2014).

Atbalsta vektora analīze tiek izmantota, analizējot ar elektronisko degunu iegūtos paraugus dažādās medicīnas subspecialitātēs. Pneimonoģijā atbalsta vektora analīze tiek izmantota, lai verificētu paraugus no pacientiem ar plaušu vēzi no veselu kontroles indivīdu paraugiem. Machado un kolēģu veiktajā pētījumā atbalsta vektora analīze tika lietota 76 paraugu apstrādei, rezultātā dati rādīja, ka izmantojot izvēlēto datu apstrādes metodi iegūta 71,4% jutība un 91,9% specifiskums ar pozitīvo paredzošo vērtību 66,6% un negatīvo paredzošo vērtību 93,4% (Machado *et al.*, 2005).

Atbalsta vektora analīzi datu apstrādei izmantojis arī *Hockstein* ar kolēģiem, analizējot izelpas paraugus ar elektronisko degunu intensīvās terapijas nodaļas pacientiem, kam iespējams bija ar mākslīgo plaušu ventilāciju saistīta pneimonija. No 25 pārbaudītajiem paraugiem 13 paraugi bija no pacientiem, kam datortomogrāfiski tika pierādīta pneimonija. Ar atbalsta vektora analīzi veiktajā izelpas gaisa datu apstrādē pozitīvā paredzamā vērtība bija 80-91,6%, atkarībā no izvēlētā algoritma modeļa (*Hockstein et al.*, 2004).

Ar elektronisko degunu iegūto datu apstrāde ar atbalsta vektora analīzi veikta arī, analizējot asins kultūru paraugus un ticami identificējot desmit dažādas baktēriju kultūras (*Trincavelli et al.*, 2010). Tāpat atbalsta vektora analīze izmantota arī ar elektronisko degunu iegūto datu analīzei bakteriāla sinusīta diagnostikā. Salīdzinot datus pacientiem ar bakteriālu sinusītu un kontroles grupu, atkarībā no izvēlētā algoritma modeļa 72-98,4% gadījumu paraugi tika klasificēti pareizi (*Thaler, Hanson*, 2006).

Atbalsta vektora analīze tiek izmantota ne tikai rezultātu, kas iegūti ar elektronisko degunu, apstrādei. 2016.g. janvārī publicēts pētījums, kur atbalsta vektora analīze veiksmīgi izmantota, lai atpazītu pacientus ar akūtu koronāru sindromu, ņemot vērā to demogrāfiskos datus, riska faktorus, laboratoriskos rādītājus un vizuālās diagnostikas datus. Pētījumā tika salīdzināti 4 dažādi automatizētās datu klasifikācijas veidi – atbalsta vektora analīze, mākslīgais neironu tīkls, naivā Baijesa (*Naive Bayes*) klasifikators un logistiskās regresijas analīze – un no minētajām metodēm atbalsta vektora analīzei bija visaugstākā precizitāte – 99,13% (*Berikol et al.*, 2016).

Atbalsta vektora analīze pierādīta kā labākā izvēles metode arī pētījumā, kur elektroniskais deguns lietots, lai pēc cilvēka ādas smaržas verificētu, vai pacients ir smēķējis parastās cigaretes vai arī marihuānu. Šajā pētījumā salīdzinātas divas principiālas komponentu analīzes metodes – diskriminantu analīze un atbalsta vektora analīze. Ar atbalsta vektora analīzi tika panākti labāki rezultāti – 95% jutība un 90% specifiskums, kopumā iegūstot 92,5% precizitāti (*Voss et al.*, 2014).

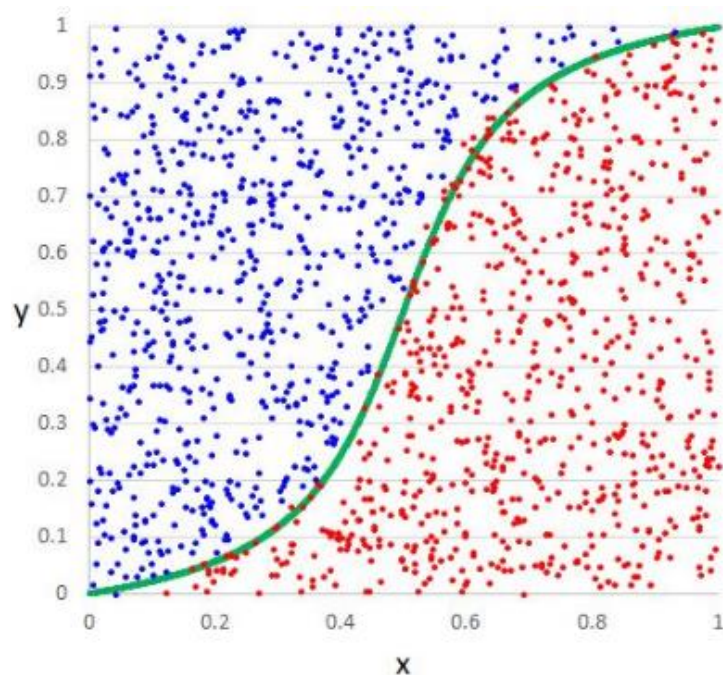
Atbalsta vektora analīze veiksmīgi un ar labiem rezultātiem lietota arī elektroniskā deguna paraugu pētījumos, lai diagnosticētu galvas un kakla vēzi, atkarībā no lietotā algoritma, ar atbalsta vektora analīzi panākta 95-100% precizitāte (*Hakim et al.*, 2011).

Kā redzams no iepriekšējiem pētījumiem, ar atbalsta vektora analīzi iegūtie rezultāti atšķiras atkarībā no izvēlētā klasifikācijas modeļa. 2015.gadā tika apkopoti dažādu autoru veiktie pētījumi ar elektronisko degunu un tajos iegūtie dati, kas analizēti ar atbalsta vektora analīzi. Rezultātā tika meklēts, kādi būtu vēlamākie izvēles datu salīdzināšanas algoritmu modeļi, lai iegūtu rezultātus ar lielāko ticamību. Par ticamākajiem modeļiem tika atzīmēts

līknes pieauguma ātrums, līknes krituma ātrums, maksimālā vērtība un citi. Tiek arī rosināts jauns atbalsta vektora analīzes apakšmodelis – „kustīgā loga funkcionēšanas kapacitāte” (*moving window function capturing*), kad analizējamo datu apjomā ar līkni tiek izdalīts nošķirts laukums – „logs”, kas tiek izmantots kā datu filtrs. Šim „logam” var mainīt tā platumu, pozīciju, formu, to var pārbīdīt laikā, modelējot vēlamāko novietojumu (Guo *et al.*, 2015).

2.6 Ar e-degunu iegūti dati un logistiskās regresijas analīze

Kā jau minēts iepriekš, arī logistiskās regresijas analīze (LRA) ir regresijas analīzes veids un arī šis ir binomiāls klasifikators. LRA izrēķina varbūtību katram no datiem būt piederīgam vienai vai otrai no divām distāli atšķirīgām grupām, un rezultātā iedala to kā piederīgu tai grupai, kurai atbilst lielākā varbūtība. Katram ievades lielumam LRA maksimizē optimālo iespējamību un lēmuma lietderīgumu. Parauga analīzes rezultāts veidojas kā kopums no atsevišķo vienību klasifikācijas. Veidojot kopīgo parauga analīzes rezultātu, LRA tiek ņemti vērā gan konstantie, gan mainīgie lielumi. Būtiski atzīmēt, ka katru no mainīgajiem lielumiem var fiksēt izteiktu tikai vienā no diviem veidiem (piemēram, patiens – nepatiens, melns – balts) un ar šo datu analīzes modeli tiek paredzēts, kāda ir iespēja, ka parauga dati pieder vienai no distāli pretējām grupām (https://en.wikipedia.org/wiki/Logistic_regression, 4.attēls). Piemēram, veicot multivariablu vērtību analīzi ar LRA, tā vispirms kā piederošu grupai „0” vai „1” iedalīs katru no analīzi veidojošiem lielumiem un pēc tam rezumēs galīgo atbildi kā piederīgu grupai „0” vai „1”, ņemot vērā atsevišķo lielumu atbildes. Tas, ka LRA gaitā var noteikt, kurus lielumus vai faktorus ņemt vērā galīgā rezultāta veidošanā, ir būtisks analīzes raksturlielums un priekšrocība. Attiecībā par analīzes nosaukuma latviskojumu – logistiskā (angļu valodā – *logistic*) – akadēmiskajā terminu datubāzē tieši šīs frāzes nav, bet ir radniecīgi termini: *logistic function* - logistiskā funkcija (Liepa, 1974) *logistic equation* – logistiskā funkcija (<https://iate.europa.eu/download-iate>). Termina nosaukums tiek atvasināts no logaritmiskās funkcijas nosaukuma.



4. attēls. Logistiskās regresijas analīzes princips (<https://helloacm.com/a-short-introduction-logistic-regression-algorithm/>)

Attiecībā uz pētījumiem, kas veikti, kombinējot e-deguna izmantošanu un logistiskās regresijas analīzes izmantošanu datu statistiskai apstrādei, ir jāsaprot, ka šādu pētījumu ir ļoti maz. *Thaler* ar kolēģiem ir izmantojis e-degunu, lai mēģinātu diferencēt dažādus *Pseudomonas aeruginosa* un *Staphylococcus aureus* celmus, ar mērķi atšķirt biofilmu veidojošus no biofilmu neveidojošiem celmiem. Ar logistiskās regresijas analīzi, ņemot vērā dažādus papildus parametrus kā, piemēram, slimības ilgumu u.c., iegūtā precizitāte bija 80,6 – 100% *Pseudomonas aeruginosa* celmiem un 72,2 – 91,7% *Staphylococcus aureus* celmiem (*Thaler, Huang et al., 2008*).

Logistiskās regresijas analīze lietota arī, lai prognozētu iespējamās elpceļu bakteriālas kolonizācijas esamību HOPS pacientiem. Precizitāte bija 88% kolonizētu paraugu gadījumā un 83% nekolonizētu paraugu gadījumā (*Sibila et al., 2014*).

E-deguns kopā ar logistiskās regresijas analīzi izmantots galvas un kakla plakanšūnu karcinomu detektēšanā, pētījums bija salīdzinoši neliels, tajā bija iekļauti tikai 23 pacienti, ar LRA iegūtā jutība bija 90% un specifiskums – 80% (*Leunis et al., 2014*).

Thaler ar kolēģiem, kura veiktais pētījums, diferencējot *Pseudomonas* un *Staphylococcus* celmus bija minēts jau iepriekš, izmantojis e-degunu arī pētījumiem, lai atšķirtu pacientus ar un bez hroniska bakteriāla sinusīta, tikai šajā gadījumā atšķirībā no parasti respiratoro slimību diagnostikā izmantotajiem metāla oksīdu sensoru e-deguniem, tika

izmantots kolorimetrisko sensoru e-deguns. Dati tika analizēti ar logistiskās regresijas metodi un paraugi tika klasificēti pareizi 90% gadījumu (Thaler, Lee *et al.*, 2008).

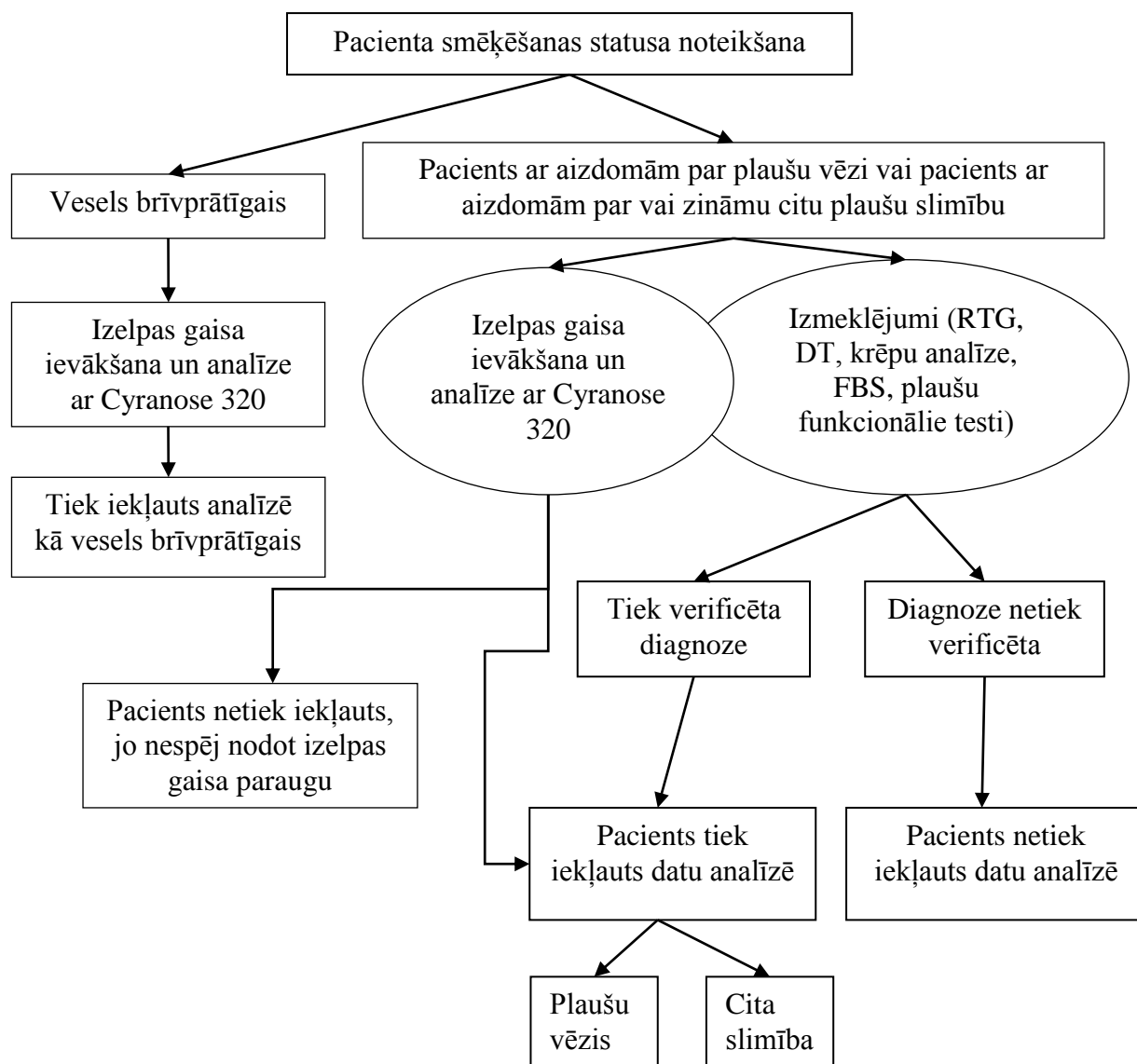
Schnabel ar kolēģiem izmantojis logistiskās regresijas analīzi, lai mēģinātu diagnosticēt ar ventilāciju saistītu pneimoniju (VAP). Tika analizēti 72 pacientu paraugi, tika salīdzināti gan pacienti ar ventilāciju saistītu hospitālu pneimoniju ar kontroles grupu, gan arī pacienti ar ventilāciju saistītu hospitālu pneimoniju, kam vai nu bija klīniski pneimonijas simptomi, vai to nebija. Salīdzinot pacientus, kam bija ar ventilāciju saistīta hospitāla pneimonija ar kontroles grupu, tika iegūta 88% jutība un 66% specifiskums. Savukārt, salīdzinot pacientus, kam bija klīniski pneimonijas simptomi no tiem, kam to nebija, jutība samazinājās līdz 76% un specifiskums līdz 56% (Schnabel *et al.*, 2015).

3. METODES

Gan pacienti, gan veselie brīvprātīgie tika iekļauti pētījumā, kas tika veikts Rīgā, Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Plaušu slimību un Torakālās ķirurģijas centrā. Pacienti pētījumā tika iekļauti laika posmā no 2011.gada aprīļa līdz 2013.gada septembrim. Pētījuma veikšanai tika iegūta atļauja no Latvijas Unversitātes Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta Zinātnisko pētījumu ētikas komitejas.

3.1 Pētījuma dizains

Visi pētījuma dalībnieki brīvprātīgi piekrita piedalīties pētījumā. Pacientiem tika lūgts ar savu parakstu apstiprināt savu piekrišanu piedalīties pētījumā (skat. 1. pielikumu). Katram pētījuma dalībniekam tika piešķirts identifikācijas kods, kā arī, pirms izelpas gaisa ievākšanas, tika aizpildīta anketa, kurā iekļauti jautājumi par demogrāfiskiem datiem, blakusslimībām un smēķēšanas anamnēzi – anketas paraugs pievienots 1. pielikumā. Pirms izelpas gaisa parauga ievākšanas tika noskaidrots, vai pētījuma dalībnieks pēdējās stundas laikā nav dzēris kafiju vai tēju vai lietojis košļājamo gumiju, vai pēdējo 24 stundu laikā nav lietojis alkoholu, vai mērījuma veikšanas dienā nav lietojis asus, garšvielām bagātus ēdienus, kā arī ēdienus ar izteiktu aromātu. Ja pētījuma dalībnieks ir smēķētājs, tika noskaidrots, vai kopš pēdējās cigaretes izsmēķēšanas pagājusi vismaz pusstunda. Pētījuma dalībniekiem, kam bija kāda plaušu slimība (skat. turpmāk), tika aizpildītas papildus anketas, iekļaujot datus par viņu slimību (skat. 2.-4. pielikumos). Pēc anketētēšanas datu ievākšanas tika ievākts izelpas gaisa paraugs. Pētījuma dizains ir attēlots 5. attēlā.



5. attēls. Pētījuma dizains

Pacientu datu analīzei ar atbalsta vektora analīzi tika izveidoti četri pacientu grupu modeļi. Pirmais modelis – **vēzis pret nav-vēzis** – šajā modelī tika salīdzināti pacienti ar verificētu plaušu vēzi (“vēža” grupa) ar pacientiem, kam nebija vēzis – veselajiem brīvprātīgajiem un pacientiem ar citām slimībām (“nav-vēža” grupa). Otrajā modelī – **vēzis pret veseli brīvprātīgie** – tika salīdzināti pacienti ar verificētu plaušu vēzi (“vēža” grupa) ar veselajiem brīvprātīgajiem (“veselie brīvprātīgie” grupa). Trešajā modelī – **vēzis pret vēzis/HOPS pret HOPS** – tika salīdzinātas šādas pacientu grupas – pacienti ar verificētu plaušu vēzi, kam nebija HOPS, pacienti ar verificētu plaušu vēzi, kam bija HOPS, pacienti no “nav-vēža” grupas kam bija pierādīts HOPS un pacienti no veselo brīvprātīgo grupas. Ceturtajā modelī – **plaušu vēža stadija** – pacienti ar verificētu plaušu vēža diagnozi (“vēža”

grupa), ņemot vērā viņu TNM klasifikāciju, tika salīdzināti ar “nav-vēža” grupas pacientiem. Tā kā ir ļoti būtiski plaušu vēzi diagnosticēt pēc iespējas agrīni (kā jau minēts iepriekš, tas ietekmē piecu gadu dzīvildzi), šāds modelis un tā atsevišķa analīze tika izveidota, lai pētītu metodes potenciālu, diferencējot plaušu vēža agrīnās stadijas. Šajā modelī plaušu vēža pacientu grupā netika iekļauti pacienti ar tādām plaušu vēža komplikācijām kā sekundāra pneimonija, kā arī “nav-vēža” grupā netika iekļauti pacienti ar bakteriālu, tuberkulozu vai infarktpneimoniju, lai novērstu iespējamo ietekmi uz datiem, ko varētu radīt potenciāli līdzīgie GOS, kas rodas plaušu parenhīmas iekaisuma gadījumā.

Pacientu datu analīzei ar logistiskās regresijas metodi pacienti vispirms tika iedalīti “vēzis” un “nav-vēzis” grupās (kā jau aprakstīts iepriekš) un pēc tam arī grupās “smēķētāji” un “nesmēķētāji”.

3.2 Iekļaušanas kritēriji

“Vēža” grupas pacientiem ar klīnisko diagnozi plaušu vēzis, tika noskaidrota audzēja histoloģiskā vai citoloģiskā atradne, kā arī stadija pēc TNM klasifikācijas (*The TNM Classification of Malignant Tumours 7th edition*, 2009). Tika iekļauti arī pacienti, kam bija plaušu vēža radītas komplikācijas, piemēram, post-obstruktīva atelektāze, sekundāra pneimonija, karcinomatozs limfangoīts, tumora destrukcija u.c. Visi plaušu vēža pacienti bija pirmreizēji diagnosticēti un pirms izelpas gaisa parauga iegūšanas nebija saņēmuši nekādu iepriekšēju pretvēža terapiju.

Veseli brīvprātīgie tika iekļauti “veselo brīvprātīgo” grupā.

“Nav-vēža” grupā tika iekļauti “veseli brīvprātīgie” un pacienti ar:

- zināmu HOPS, kas pierādīts pēc Globālās HOPS iniciatīvas – *Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* – rekomendācijām (pētījuma veikšanas laikā 2011.gada izdevuma),
- zināmu bronhiālu astmu, kas pierādīta pēc Globālās astmas iniciatīvas – *Global Initiative for Asthma (GINA)* – rekomendācijām (pētījuma veikšanas laikā 2011.gada izdevuma),
- pneimoniju, kas pierādīta pēc Britu Torakālās savienības vadlīnijām par rīcības taktiku sadzīvē iegūtas pneimonijas gadījumā pieaugušajiem – *British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults* (pētījuma veikšanas laikā 2009.gada izdevuma),

- plaušu artēriju emboliju, kas diagnosticēta pēc Eiropas Kardiologu biedrības Akūta pulmonāra embolisma diagnosticēšanas un ārstēšanas vadlīnijām – *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism (PE) of the European Society of Cardiology* (pētījuma veikšanas laikā 2008.gada izdevuma),
- bronhektātisko slimību, kas diagnosticēta pēc Britu Torakālās savienības vadlīnijām par ne-cistiskās fibrozes bronhektāzēm – *British Thoracic Society Guidelines for non-cystic fibrosis bronchiectasis* (pētījuma veikšanas laikā 2010.gada izdevuma),
- tuberkulozi, kas diagnosticēta pēc Pasaules veselības organizācijas vadlīnijām tuberkulozes diagnostikai – *WHO Guidelines for diagnosis of tuberculosis* (pētījuma veikšanas laikā 2011.gada izdevuma),
- histoloģiski vai citoloģiski verificētiem labdabīgiem plaušu tumoriem.

Lai pacientus pētījumā pareizi klasificētu pēc diagnozes, tika izmantoti stacionārā veikto izmeklējumu dati – spirometrijas ar bronhodilatāciju rezultāti, radioloģiskās izmeklēšanas dati (plaušu rentgenogramma (RTG) un/vai plaušu datortomogrāfija (DT)), laboratorās analīzes, fibrobronhoskopijas dati (FBS), citoloģiskās un histoloģiskās izmeklēšanas rezultāti u.c. stacionārā veiktie izmeklējumi. Izmeklējumu dati tika fiksēti pacientu anketās (skat. 1.-4. pielikumos).

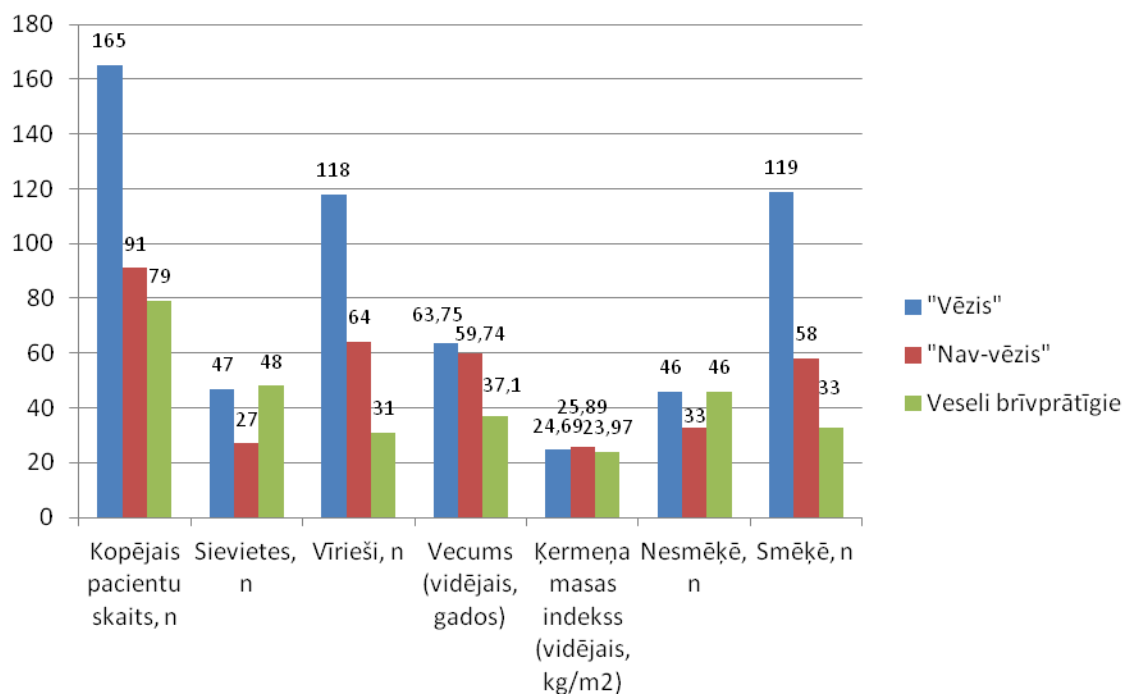
3.3 Izslēgšanas kritēriji (visām pacientu grupām)

- pacienti, kuri nevarēja izpildīt nepieciešamās darbības, lai iegūtu izelpas gaisa paraugu;
- pacienti, kam nebija skaidra anamnēze par iespējamu plaušu slimību esamību vai neesamību;
- pacienti, kam, par spīti veiktajiem izmeklējumiem, nebija precīzas un skaidras diagnozes.

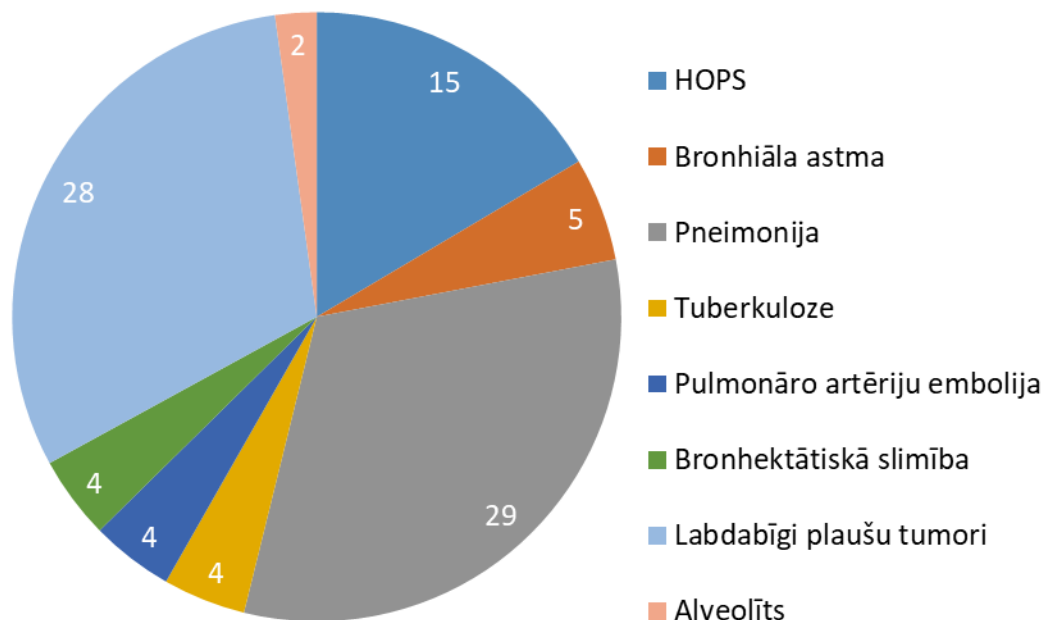
3.4 Pacientu raksturojums

Pētījumā kopumā tika iekļauti 475 pacienti – 336 vīrieši un 139 sievietes. Pacientu skaits, kas tika analizēti ar atbalsta vektora analīzi ir nedaudz mazāks – 335 pacienti, jo, sasniedzot šo pacientu datu daudzumu, tika sākta primāra datu analīze, lai gūtu priekšstatu par statistiskās datu apstrādes primāriem rezultātiem un modelētu optimāli iekļaujamos mainīgos lielumus. Pacientu datu analīze ar logistiskās regresijas analīzi tika sākta nedaudz vēlāk un tāpēc tajā analizēto pacientu datu skaits ir lielāks.

Tātad, analizējot datus ar atbalsta vektora analīzi, tika analizēti 335 pacientu dati. Šo pacientu datu sīkāks sadalījums, demogrāfiskie dati un grupu raksturojumi ir attēloti 6. un 7. attēlā.



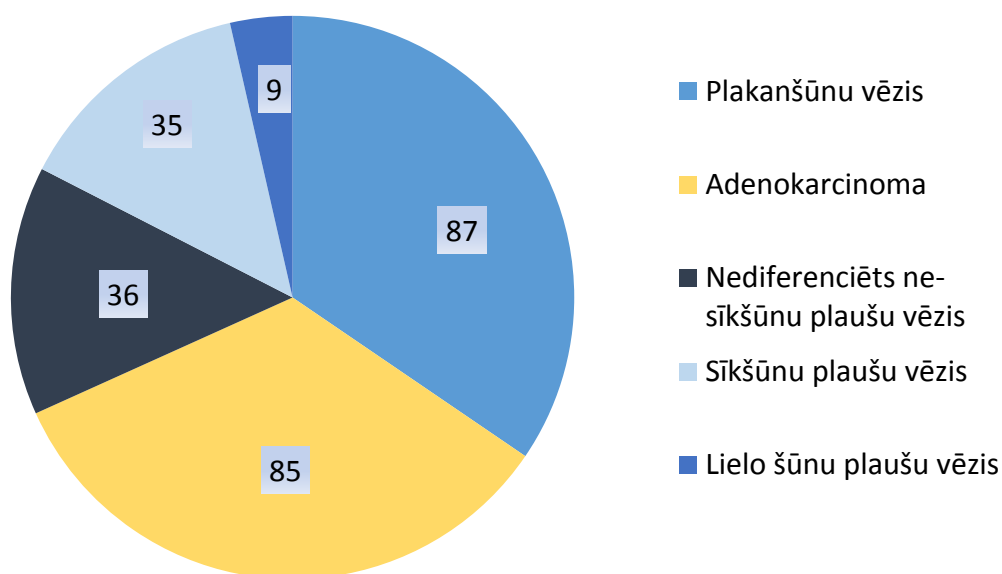
6. attēls. Grupu raksturojums atbalsta vektora analīzei



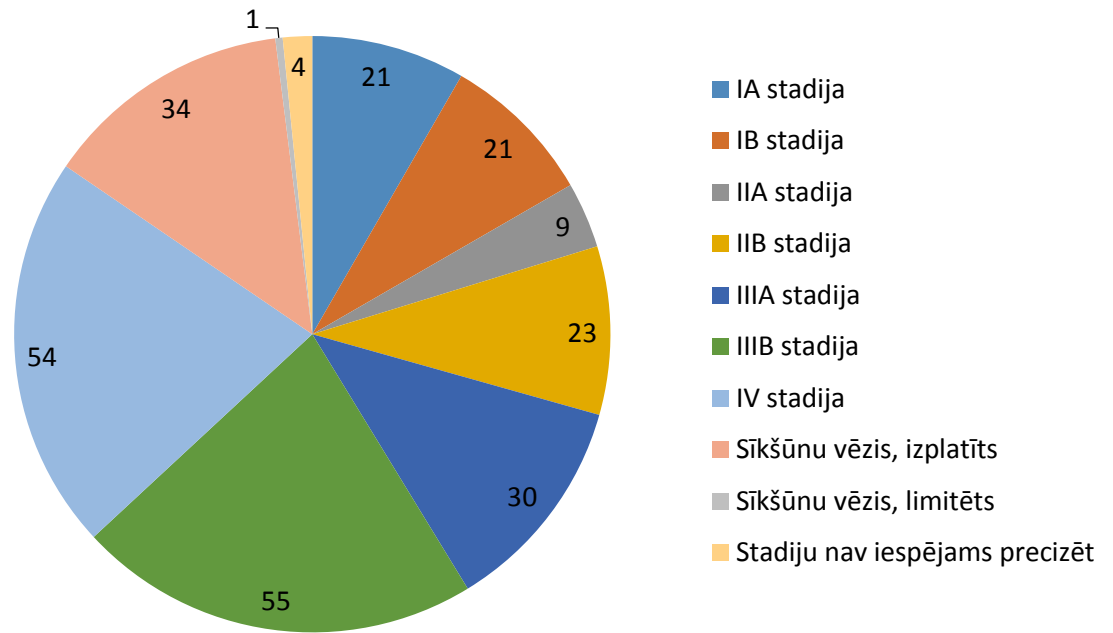
7.attēls. Pacientu skaits apakšgrupās atbalsta vektora analīzei "nav-vēža" pacientu grupā, kam citas plaušu slimības

Savukārt ar logistiskās regresijas analīzi tika analizēti 475 pacientu dati, 336 vīrieši un 139 sievietes. Kā jau tika minēts iepriekš, analizējot datus ar logistiskās regresijas analīzi, pacienti tika iedalīti grupās “vēzis” un “nav-vēzis”, kā arī attiecīgi grupā “smēķētāji” – tika iekļauti aktīvi smēķētāji, kopumā 210 pacienti, un grupā “nesmēķētāji” – kurā tika iekļauti pacienti, kas nekad nav smēķējuši, kā arī pacienti, kas ir bijušie smēķētāji, kopumā 265 pacienti. “Nesmēķētāju” grupā bija 133 pacienti no “vēža” grupas un 132 pacienti no “nav-vēža” grupas, savukārt “smēķētāju” grupā bija 119 pacienti no “vēža” grupas un 91 pacients no “nav-vēža” grupas.

Plaušu vēža pacientu iedalījums pēc vēža histoloģiskās formas un vēža stadijas ir redzams 8. un 9. attēlā.

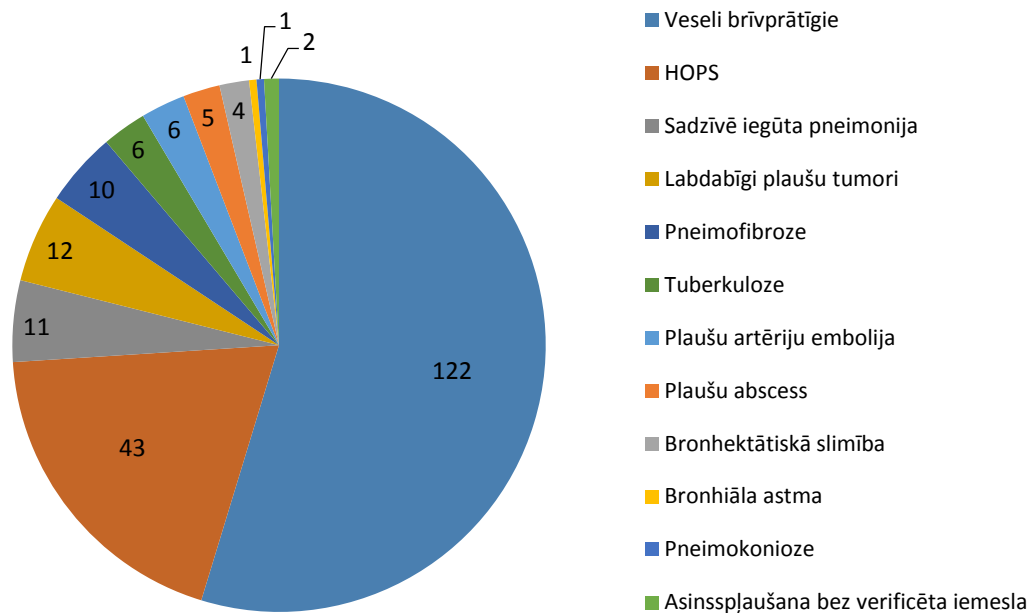


8. attēls. Pacientu skaits (n) pēc plaušu vēža histoloģiskās formas



9. attēls. Pacientu skaits (n) un iedalījums pēc plaušu vēža stadijas

Pacientu iedalījums “nav-vēža” grupā atspoguļots 10.attēlā.



10. attēls. Pacientu iedalījums un skaits (n) logistikās regresijas analīzei “nav-vēža” grupā

3.5 Izelpas gaisa ievākšana un analīze

Pacientu izelpas gaisa ievākšanai un analīzei ar nelielām modifikācijām tika izmantota standartizēta metode, ko aprakstīja un publicēja *Dragonieri* (2007).

Pacienti sākotnēji 5 minūtes mierīgi elpoja istabas gaisu caur aktivētās ogles filtru (*Nordic Safety, Norway*) un pa divvirzienu T-veida vārstu bez atkārtotas gaisa cirkulācijas (*T-shaped two-way non-rebreathing valve, Hans Rudolph Inc., USA*), pacientu deguns bija aizspiests ar klipsi – nospiedēju, kāds tiek izmantots spirometriju laikā. Šādi pacienti jau minētās 5 minūtes elpoja, lai attīrītu izelpas gaisu no istabas gaisā esošajiem piemaisījumiem. Pēc tam pacientiem tika lūgts ieelpot līdz plaušu maksimālai vitālai kapacitātei un veikt pilnu izelpu divu litru polietilēna tereftalāta maisā. Pacientu izelpas aptuvenais ātrums bija 250-500 ml/s. Tad ar peānu maiss tika aizspiests ciet un tālāk nekavējoties tika veikta izelpas gaisa parauga analīze ar e-degunu. Izelpas gaisa analīze tika veikta ar 32-sensoru mākslīgās ožas ierīci “Cyranose 320” (*Smith's Detection Ltd, Pasadena, ASV*), kas savienots ar datoru, kurā instalēta un aktivizēta programma „PCNose”. Parauga analīzes iniciācija notika tieši pēc izelpas gaisa ievākšanas, laika nobīdes, ja tādas bija, nepārsniedza 5 minūšu intervālu.

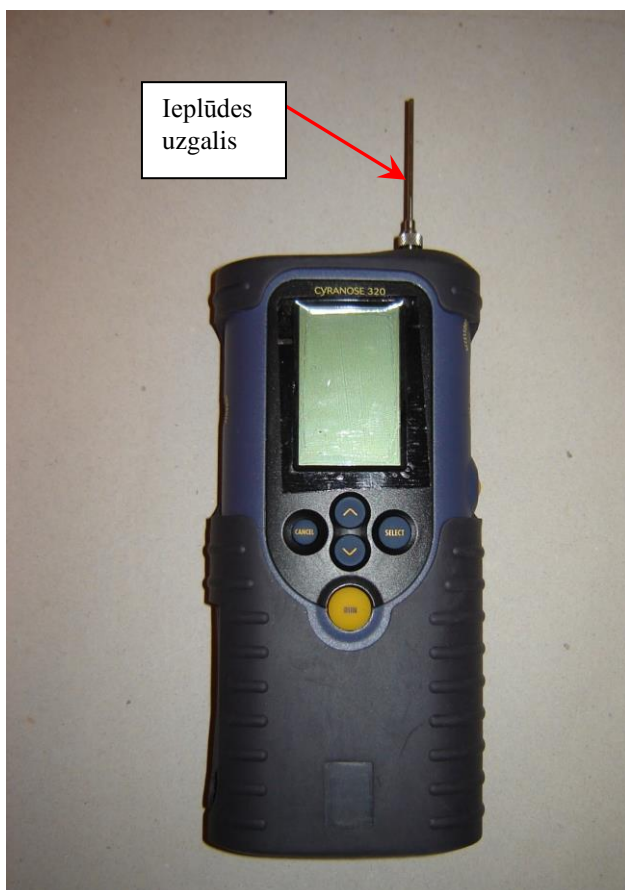
Izelpas gaisa analīze ar e-degunu notika 3 posmos. 1) Paraugs tiek pievienots, ar ieplūdes uzgali (12.attēls) caurdurot parauga maisu. Izelpas gaisa parauga analīzes procesā vispirms tiek veikts 20 sekundes ilgs bazālais reģistrācijas posms jeb pirmā skalošanas fāze, kad caur ārējās vides jeb skalošanas atveri (11.attēls) ierīce 20 sekundes „iesūc” apkārtējās vides gaisu, veidojot datorprogrammas datu plūsmas pierakstā tā saukto bāzes līkni. 2) Tad ierīce automātiski pārslēdzas uz parauga iesūkšanas atveri jeb ieplūdes uzgali (skat. 12. attēlā), uzsākot parauga analīzes fāzi. 60 sekundes ierīcē caur uzgali tiek sūknēts parauga gaiss un datorprogrammas pierakstā redzams, kā mainās katra sensora elektriskā pretestība, kas tiek izteikta skaitliskā vērtībā (*sensor response, $(R_t - R_{t=0}) / R_{t=0} * 10^6$*) un attēlota līknē. Kad šīs 60 sekundes pagājušas, tad ierīce ar skaņas signālu norāda, ka ieplūde tiek pārtraukta un 5 sekunžu laikā izelpas gaisa paraugu saturošais maiss ir jāatvieno no e-deguna parauga iesūkšanas atveres. 3) Pēc tam sākas otrā skalošanas fāze, kura iedalās divās daļās. Vispirms ierīce 10 sekundes tiek skalota caur ārējās vides jeb skalošanas atveri (11.attēls), pēc tam automātiski pārslēdzas uz parauga iesūkšanas atveri. Caur ieplūdes uzgali 180 sekundes tiek sūknēts apkārtējās vides gaiss, lai atbrīvotu kanālu un sensorus no iepriekš analizētā parauga. Šajā laikā sensori atgūst izejas pretestību un īpašības. Pēdējā posma sākumā datorprogrammas līknē redzams īss periods, kad vēl uzrādās sensoru pretestības izmaiņas – tas rodas tādēļ, ka ieplūdes vārsta uzgali vēl ir palicis niecīgs daudzums parauga gaisa, kurš, iesākot apkārtējās

vides gaisa iesūkņēšanu caur parauga atveri, īsu brīdi turpina piesaistīties uz sensoru virsmas. Datu pieraksta laikā tika reģistrētas visu 32 sensoru elektriskās pretestības izmaiņas.

Zemākesošajos attēlos (11.-13.attēls) redzama 32-sensoru mākslīgās ožas ierīce jeb e-degus "Cyrano 320" (*Smith's Detection Ltd*, Pasadena, ASV). 14.attēlā redzams ekrānšāviņš no datorprogrammas „PCNose”, kur var izvēlēties analīzes posmu laika intervālus un citus parametrus. Posmu ilgums, kāds tas tika izvēlēts promocijas darba metodoloģijai, ir aprakstīts iepriekš.



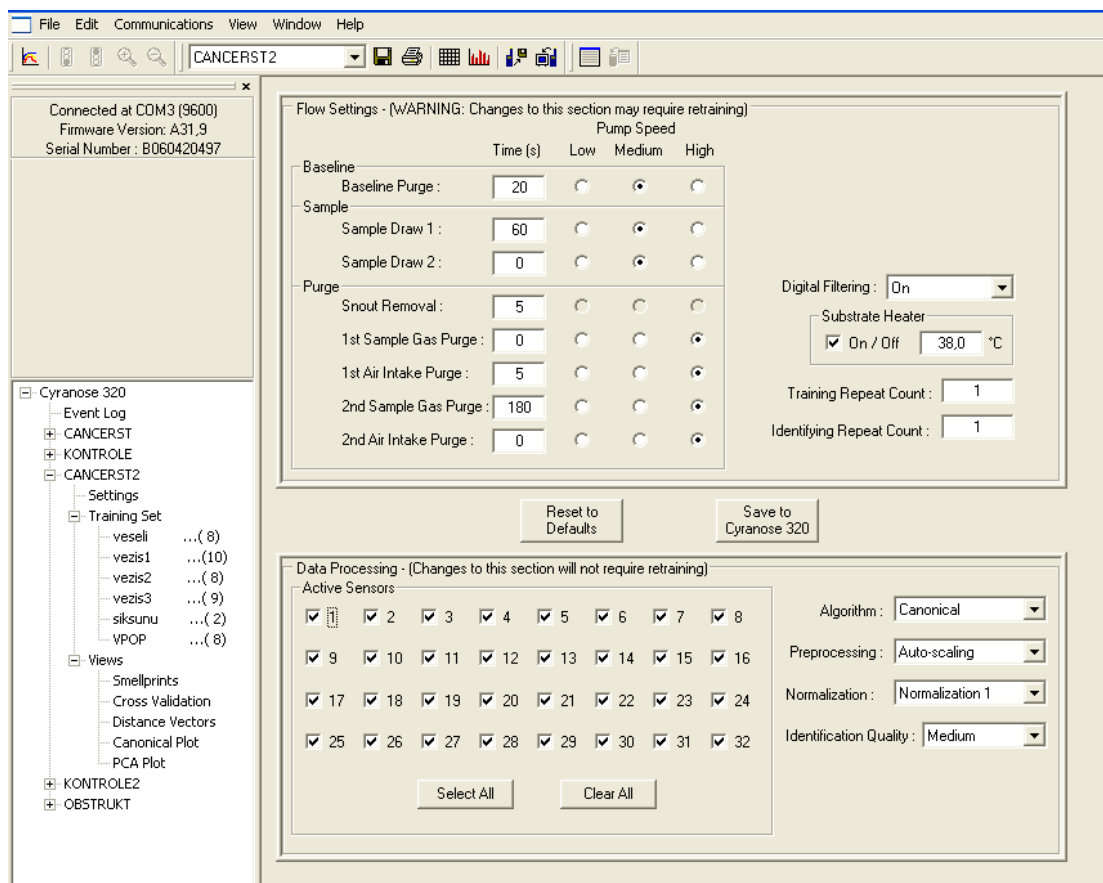
11.attēls. 32-sensoru mākslīgās ožas ierīce "Cyrano 320" (*Smith's Detection Ltd*, Pasadena, ASV)



12. attēls. 32-sensoru mākslīgās ožas ierīce “Cyranose 320” (Smith’s Detection Ltd, Pasadena, ASV)



13.attēls. 32-sensoru mākslīgās ožas ierīce “Cyranose 320” (Smith’s Detection Ltd, Pasadena, ASV)



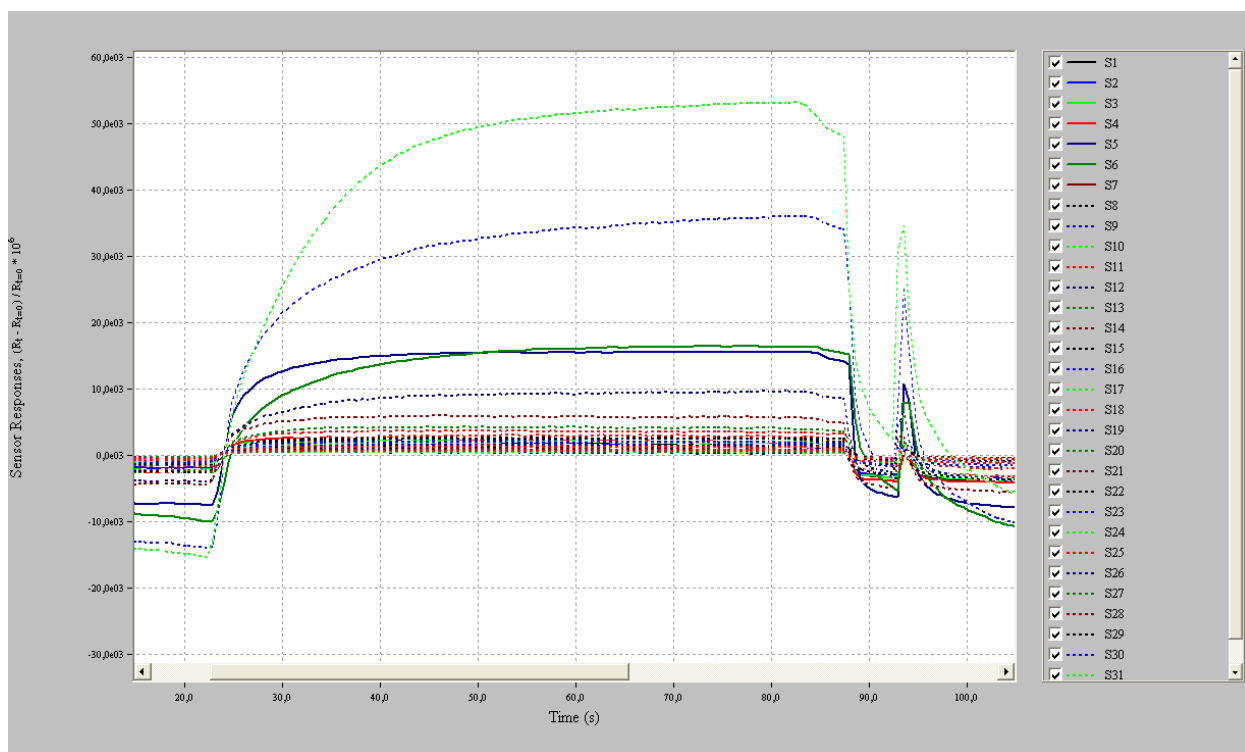
14.att. Datorprogrammas „PCNose” izvēlnes logs pirms datu analīzes veikšanas

Zemāk esošajā attēlā redzams datu plūsmas pieraksta process datorā (15. attēls).



15.attēls. Datu analīzes process ar 32-sensoru mākslīgās ožas ierīci “Cyranose 320” (Smith’s Detection Ltd, Pasadena, ASV) un datorprogrammu „PCNose”

Raksturīgā pieraksta līkne, kas iegūta, analizējot pacienta izelpas gaisa paraugu, redzama 16. attēlā.



16.att. Datorprogrammā „PCNose” pierakstīts izelpas gaisa datu analīzes paraugs

Pēc parauga analīzes veikšanas dati tiek saglabāti gan e-deguna iekšējā atmiņā, gan speciālā ar attiecīgo datorprogrammu saistītā failā.

Strādājot ar konkrētā modeļa e-degunu jāņem vērā, ka, ja e-deguns nav ticis izmantots paraugu atpazīšanai 5 dienas vai ilgāk, pirms kārtējā parauga analīzes ir nepieciešams veikt „testa” analīzi. Tad e-degunam netiek pievienots paraugs atpazīšanai, bet tiek veikts viens darbības cikls, kura gaitā e-deguns iesūknē tikai apkārtējo gaisu. Šie dati netiek fiksēti e-deguna atmiņā, tos var pielīdzināt ierīces kalibrācijai.

3.6 Datu statistiskā analīze

Datu statistiskā analīze tika veikta ar divām dažādām datu modeļu analīzes sistēmām – atbalsta vektora analīzi un logistiskās regresijas analīzi. Datu kategorizēšanai un statistiskai apstrādei tika izmantotas datorprogrammas *MS Excel* un *Statistica 7.0*. Abu modeļu analīzes vispārēji principi ir izklāstīti iepriekš, literatūras apskata sadaļā. 17.attēlā redzams ekrānšāviņš no MS Excel faila, kur redzama daļa no iegūto datu apjoma vienam paraugam.

The image shows a screenshot of an MS Excel spreadsheet. The spreadsheet contains a table with 36 rows and 26 columns (A through Y). The first row (A1) contains the text 'Smiths Detection Data Logger System - Sensor Resiliances'. The second row (A2) contains the date '1/17/2011' and the time '10:44 AM'. The table has several columns with headers: 'Time', 'Ambient T', 'Diag1', 'Diag2', 'Flag', 'S1', 'S2', 'S3', 'S4', 'S5', 'S6', 'S7', 'S8', 'S9', 'S10', 'S11', 'S12', 'S13', 'S14', 'S15', 'S16', 'S17', and 'S18'. The data in the table consists of numerical values for each of these columns across the 36 rows.

17.att. Daļa no iegūto datu apjoma vienam paraugam *MS Exel* formātā

3.6.1 Atbalsta vektora analīze

Šīs analīzes laikā tika izrēķināti un kā mainīgie lielumi izmantoti relatīvais maksimums (R_{max}), laukums zem līknes ($AUC_{0-60''}$) un $tg\alpha_{0-60''}$ katrai no 32 sensoru līknēm. Vecums, smēķēšanas statuss (smēķētājs, bijušais smēķētājs vai nesmēķētājs), smēķēšanas ilgums un istabas temperatūra parauga analīzes brīdī tika izmantoti kā papildus mainīgie faktori.

Atbalsta vektora analīze (AVA) ir viens no tā sauktajiem pārraugošiem apmācošiem modeļiem ar to saistītu algoritmu, kas analizē datus un atpazīst šabloniskus raksturlielumus, ko lietot klasifikācijas analīzē. AVA procesā tiek veidota hiperplakne vai hiperplakņu kopa augstas vai neierobežotas dimensionalitātes telpā, ko var izmantot gan klasificēšanai, regresijas veidošanai vai citiem uzdevumiem. AVA pieņem ievades datu kopumu un katram ievades lielumam prognozē, kurā no divām distāli atšķirīgām klasēm tas pieder. Tādējādi AVA ir ne-varbūtības binārs lineārs klasifikators. AVA daļa datus divu grupu klasifikācijas tipos. Kā tā principu ir aprakstījis *Cortes*, tiek radīta lineāra virsma izvēles izdarīšanai un tiek pievienoti īpaši raksturlielumi, lai metodei būtu dota augsta / maksimāla iespēja pareizi ģeneralizēt datus. Līdz ar to var arī teikt, ka pati metode ir apveltīta ar ļoti augstu ģeneralizācijas spēju sadalīt datus divās atšķirīgās grupās (*Cortes*, *Vapnik*, 1995). Lai veiksmīgi operētu ar lielo ievadīto datu daudzumu un datu telpas augsto dimensionalitāti, tiek veidota un definēta optimāla hiperplakne kā lineāru funkciju rezultātu kopums ar maksimālo robežu starp abu klašu vektoriem. Lai radītu šādu optimālu hiperplakni, tiek radīti atbalsta vektori, kas ietver un atspoguļo dažādo datu vērtību un tālāk arī piedalās maksimālo robežu noteikšanā (*Cortes*, *Vapnik*, 1995).

3.6.2 Logistiskās regresijas analīze

Kā mainīgie lielumi logistiskās regresijas analīzei (LRA) tika izrēķināti un izmantoti relatīvais maksimums (R_{\max}), laukums zem līknes (AUC_{0-60}) un $tg\alpha_{0-60}$ katrai no 32 sensoru līknēm. Vecums, smēķēšanas statuss (smēķētājs, bijušais smēķētājs vai nesmēķētājs), smēķēšanas ilgums un istabas temperatūra ($t^{\circ}C$) parauga analīzes brīdī tika izmantoti kā papildus mainīgie faktori.

Logistiskās regresijas analīze kalkūlē varbūtību katram no datu paraugiem būt piederīgam vienai vai otrai distāli atšķirīgai grupai un, kā jau minēts iepriekš, LRA maksimizē optimālo iespējamību, varbūtību, ka dati ir diferencēti kā pareizi piederīgi attiecīgajai grupai un lēmuma lietderīgumu. LRA var kombinēt arī ar citām datu statistiskās analīzes metodēm, kā, piemēram, Kernela (*Kernel*) vai Beijesa (*Bayesian*) modeļiem (Swersky K, lecture materials, 2016). LRA rezultativitāti var uzlabot, palielinot paraugu raksturojošo datu elementu skaitu, taču jāievēro piesardzība, neieviešot pārāk daudz elementus, kas var rezultātā mazināt datu ģeneralizācijas iespējas.

Kā jau tika minēts iepriekš, LRA analīzei tika izveidoti modeļi, kurā pacienti tika dalīti ne tikai “vēža” / “nav-vēža” grupās, bet arī grupās “smēķētāji” un “nesmēķētāji”. Pirmajā LRA modelī tika analizēti tikai “nesmēķētāji” – “vēža” grupa pret “nav-vēža” grupu. Otrajā LRA modelī tika analizēti tikai “smēķētāji” – “vēža” grupa pret “nav-vēža” grupu.

Analizējot rezultātus, abām metodēm tika aprēķināta – krusteniskā validācija, klases precizitāte ((patiesi pozitīvo skaits + patiesi negatīvo skaits) / kopējā populācija), jutība (patiesi pozitīvo skaits / (patiesi pozitīvo skaits + nepatiesi negatīvo skaits)), specifiskums (patiesi negatīvo skaits / (patiesi negatīvo skaits + nepatiesi pozitīvo skaits)), PPV – pozitīvā paredzamā vērtība (patiesi pozitīvo skaits / (patiesi pozitīvo skaits + nepatiesi pozitīvo skaits)), NPV – negatīvā paredzamā vērtība (patiesi negatīvo skaits / (patiesi negatīvo skaits + nepatiesi negatīvo skaits)).

Jutība nosaka pareizi identificēto gadījumu proporciju, kas ir pareizi identificēti kā pozitīvi, attiecīgajai grupai piederoši paraugi (piemēram, slimo pacientu skaits, kam pareizi diagnosticēta slimība). Specifiskums nosaka negatīvo gadījumu proporciju, kas pareizi identificēti kā negatīvi jeb, piemēram, veselo pacientu skaits, kam slimība pareizi izslēgta [https://en.wikipedia.org/wiki/Sensitivity_and_specificity, https://en.wikipedia.org/wiki/Positive_and_negative_predictive_values].

Pozitīvā paredzamā vērtība attēlo to pozitīvi identificēto gadījumu proporciju, kam patiesībā ir īpašība, ko vēlas noteikt ar attiecīgo pārbaudi (testa “efektivitāte”) – varbūtība, ka

pacients, kam ir pozitīvs tests, patiesi ir “slims ar slimību” (McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine, 2002). Savukārt negatīvā paredzamā vērtība ir to negatīvi identificēto gadījumu proporcija, kam patiesi nav stāvoklis, ko nosaka ar attiecīgo pārbaudi – iespējamība, ka pacients, kam tests ir negatīvs, patiesi ir vesels un viņam patiesi nav slimība, ko pārbauda ar attiecīgo testu (Segen's Medical Dictionary, 2012).

Lai salīdzinātu pacientus ar atbalsta vektora analīzi modeļos **vēzis pret nav-vēzis** un **vēzis pret vesels brīvprātīgais** tika veikti divu veidu testi. Vienā veidā tie paši pacienti tika izmantoti gan kā treniņa, gan kā testa grupa (100%/100%). Otrā veidā pacienti tika jauktā kārtā sadalīti 2 grupās – treniņa grupā (75%) un testa grupā (25%). Tā kā kopējais pacientu skaits bija salīdzinoši mazs, grupas tika dalītas par labu treniņa grupai. Šāda datu dalīšana par labu treniņa grupai var tikt lietota gadījumos, ja datu paraugu / pacientu skaits ir relatīvi limitēts un relatīvi mazāks (Grossman *et al.*, 2010). Trešajā un ceturtajā modelī mēs nedalījām pacientus šādās grupās, jo šajos modeļos pacientu skaits katrā apakšgrupā bija relatīvi mazs. Kā novērtējumu, kā rezultātu analīze ģeneralizēs datu kopumu, mēs izmantojām krustenisko validāciju. Krusteniskā validācija ir rīks, kas pārsvarā tiek lietots gadījumos, kad mērķis ir sasniegt pareizu prognozi – novērtēt, cik pareizi modelis spēj šādu prognozi veikt. Ir datu kopums ar zināmiem datiem, ar kuriem notiek treniņš (treniņa datu kopums) un datu kopums, kurā ir nezināmi dati, un kurā attiecīgais modelis tiek pārbaudīts (testa datu kopums). Vispirms dati tiek sadalīti apakšgrupās un analīze tiek veikta katrā apakšgrupā atsevišķi, tad dati tiek salīdzināti starp abām grupām. Lai mazinātu varibilitāti, tiek veikti vairāki krusteniskās validācijas izmēģinājumi un katrā reizē treniņa un testa grupu datu kopums tiek mainīts. Noslēdzot tiek izrēķināts vidējais lielums no visiem mēģinājumiem. krusteniskās validācijas lietošana pārsvarā tiek rekomendēta, kad iegūto datu apjoms nav gana liels, lai to varētu dalīt lielās atsevišķās treniņa un testa datu grupās be nozīmīgas modelēšanas vai testēšanas kapacitātes zuduma (Grossman *et al.*, 2010).

4. REZULTĀTI

4.1 Ar atbalsta vektora analīzi (AVA) iegūtie dati

Pacientu raksturojums atbalsta vektora analīzei apakšgrupās, kā arī pēc plaušu vēža histoloģiskās formas un stadijas ir atspoguļots metodikas sadaļā.

4.1.1 Modelis “Vēzis pret nav-vēzis”, treniņa/testa grupa 100%/100%

Šajā modelī “vēža” grupā bija 165 pacienti un “nav-vēža” grupā bija 170 pacienti un veseli brīvprātīgie. 144 no 165 pacientiem jeb 87,3% gadījumu plaušu vēzis ar AVA tika klasificēts pareizi (3.tabula). Metodes jutība – 87,3%, specifiskums – 71,2%, PPV – 74,6% un NPV – 85,2% (4.tabula). Krusteniskā validācija – 72,8% un klases precizitāte – 79,1%.

3.tabula. “Vēzis” pret “nav-vēzis”, treniņa/testa grupas 100%/100%

	Kopā, n	Pareizi, n	Nepareizi, n	Pareizi (%)	Nepareizi (%)
Vēzis	165	144	21	87,3	12,7
Nav-vēzis	170	121	49	71,2	28,8

4.tabula. “Vēzis” pret “nav-vēzis”, treniņa/testa grupas 100%/100%

	Vēzis (klīniski), n	Nav-vēzis (klīniski), n		
Vēzis (noteikts ar AVA), n	144	49	74,6%	PPV
Nav-vēzis (noteikts ar AVA), n	21	121	85,2%	NPV
	87,3%	71,2%		
	Jutība	Specifiskums		

4.1.2 Modelis “Vēzis pret nav-vēzis”, treniņa/testa grupa 75%/25%

Šeit treniņa grupā bija 251 pacients – 120 pacienti no “vēža” grupas un 131 pacients no “nav-vēža” grupas. Testa grupā bija 84 pacienti – 45 no “vēža” grupas un 39 no “nav-vēža” grupas. Testa grupā no 45 vēža pacientiem 40 tika klasificēti pareizi. Metodes jutība – 88,9%, specifiskums – 66,7%, PPV – 75,5% un NPV – 83,9% (5. un 6. tabula). Krusteniskā validācija – 69,7% un klases precizitāte – 75,5%.

5.tabula. “Vēzis” pret “nav-vēzis”, treniņa/testa grupas 75%/25%

	Kopā, n	Pareizi, n	Nepareizi, n	Pareizi (%)	Nepareizi (%)
Vēzis	45	40	5	88,9	11,1
Nav-vēzis	39	26	13	66,7	33,3

6.tabula. “Vēzis” pret “nav-vēzis”, treniņa/testa grupas 75%/25%

	Vēzis (klīniski), n	Nav-vēzis (klīniski), n		
Vēzis (noteikts ar AVA), n	40	13	75,5%	PPV
Nav-vēzis (noteikts ar AVA), n	5	26	83,9%	NPV
	88,9%	66,7%		
	Jutība	Specifiskums		

4.1.3 “Vēzis pret veseli brīvprātīgie”, treniņa/testa grupa 100%/100%

Šajā modelī tika analizēti 244 pacientu dati – 165 “vēža” pacienti un 79 “veseli brīvprātīgie”. No 165 vēža pacientiem 163 pacienti jeb 98,8% tika klasificēti pareizi. Tika iegūta augsta jutība – 98,8% un augsta NPV vērtība – 97,0% (7. un 8. tabula), kā arī augsta krusteniskā validācija – 89,8% un klases precizitāte 93,0%.

7.tabula. “Vēzis” pret “veseli brīvprātīgie”, treniņa/testa grupas 100%/100%

	Kopā, n	Pareizi, n	Nepareizi, n	Pareizi (%)	Nepareizi (%)
Vēzis	165	163	2	98,8	1,2
Veseli brīvprātīgie	79	64	15	81,0	19,0

8.tabula. “Vēzis” pret “veseli brīvprātīgie”, treniņa/testa grupas 100%/100%

	Vēzis (klīniski), n	Veseli brīvprātīgie (klīniski), n		
Vēzis (noteikts ar AVA), n	163	15	91,6%	PPV
Veseli brīvprātīgie (noteikts	2	64	97,0%	NPV

ar AVA), n				
	98,8%	81,0%		
	Jutība	Specifiskums		

4.1.4 “Vēzis pret veseli brīvprātīgie”, treniņa/testa grupa 75%/25%

Šajā modeļa tipā bija 184 pacienti treniņgrupā (120 “vēža” pacienti un 63 “veseli brīvprātīgie”) un 61 pacienti testa grupā (45 “vēža” pacienti un 16 “veseli brīvprātīgie”). Testa grupā tikai viens no 45 vēža pacientiem tika klasificēts nepareizi. Jutība – 97,8%, specifiskums – 68,8%, PPV – 89,8% un NPV – 91,7% (9. un 10. tabula). Krusteniskā validācija – 89,8%, klases precizitāte – 90,2%.

9.tabula. “Vēzis” pret “veseli brīvprātīgie”, treniņa/testa grupas 75%/25%

	Kopā, n	Pareizi, n	Nepareizi, n	Pareizi (%)	Nepareizi (%)
Vēzis	45	44	1	97,8	2,2
Veseli brīvprātīgie	16	11	5	68,8	31,2

10.tabula. “Vēzis” pret “veseli brīvprātīgie”, treniņa/testa grupas 75%/25%

	Vēzis (klīniski), n	Veseli brīvprātīgie (klīniski), n		
Vēzis (noteikts ar AVA), n	44	5	89,8%	PPV
Veseli brīvprātīgie (noteikts ar AVA), n	1	11	91,7%	NPV
	97,8%	68,8%		
	Jutība	Specifiskums		

4.1.5 “Vēzis pret vēzis/HOPS pret HOPS” modelis, treniņa/testa grupa 100%/100%

Šajā modelī tika salīdzinātas četras pacientu grupas – pacienti ar verificētu plaušu vēzi, kam nebija HOPS, pacienti ar verificētu plaušu vēzi, kam bija HOPS, pacienti no “nav-vēža” grupas, kam bija pierādīts HOPS, un pacienti no veselo brīvprātīgo grupas. Augsta

prognostiska precizitāte tika sasniegta tikai “vēzis+HOPS” gadījumā – visi 79 pacienti tika klasificēti pareizi. “Veselo brīvprātīgo” grupā pareizi tika prognozēti 62 no 78 pacientiem (79,5%). Citās pacientu grupās pareizo prognožu vērtība bija zemāka (11.tabula). Krusteniskā validācija bija 71,1% un klases precizitāte –77,4%.

11. tabula. “Vēzis” pret “vēzis+HOPS” pret “HOPS” pret “veseli brīvprātīgie”, treniņa/testa grupas 100%/100%

	Kopā, n	Pareizi, n	Nepareizi, n	Pareizi (%)	Nepareizi (%)
Vēzis	63	36	27	57,1	42,9
Vēzis + HOPS	79	79	0	100,0	0,0
HOPS	15	5	10	33,3	66,7
Veseli brīvprātīgie	78	62	16	79,5	20,5

Tomēr, ja palūkojamies un analizējam klasifikācijas principu attiecībā uz plaušu vēža “atrašanu” un detektēšanu, tad tikai viens plaušu vēža pacients ir ticis klasificēts nepareizi kā vesels brīvprātīgais (12. tabula). Lielākā kļūdainība šajā modelī ir starp “vēža” un “vēža + HOPS” grupām un klīniski tā nav attiecināma (t.i., vēža esamība tiks detektēta). Šeit klases precizitāte ir 77,4%.

12. tabula. “Vēzis” pret “vēzis+HOPS” pret “HOPS” pret “veseli brīvprātīgie”, treniņa/testa grupas 100%/100%

	Vēzis (klīniski), n	Vēzis + HOPS (klīniski), n	HOPS (klīniski), n	Veseli brīvprātīgie (klīniski), n
Vēzis (noteikts ar AVA), n	36	26	0	1
Vēzis + HOPS (noteikts ar AVA), n	0	79	0	0
HOPS (noteikts ar AVA), n	1	9	5	0
Veseli brīvprātīgie (noteikts ar AVA), n	7	9	0	62

4.1.6 “Plaušu vēža stadijas” modelis, treniņa/testa grupa 100%/100%

Šajā modelī tika salīdzināti pacienti ar plaušu vēzi (“vēža” grupa), ņemot vērā to plaušu vēža stadiju pēc TNM klasifikācijas, ar “nav-vēža” pacientiem. Tika iekļauti 109 “nav-vēža” pacienti un 135 plaušu vēža pacienti. 1.-2. stadijas grupā bija 40 pacienti, 3.stadijas grupā bija 49 pacienti un 4.stadijas grupā – 46 pacienti. No 135 vēža pacientiem 78,5% jeb 106 pacienti ar jebkuras stadijas plaušu vēzi tika pareizi klasificēti kā vēža pacienti. Tomēr starp plaušu vēža stadijām ir diezgan plaša klasifikācijas kļūda. Daudzi pacienti tika neprecīzi klasificēti kā 3.stadijas pacienti (13.tabula).

13. tabula. Plaušu vēzis, stadijas 1.-2., 3. un 4., treniņa/testa grupas 100%/100%

	Nav-vēzis (noteikts ar AVA), n	1.– 2.stadija (noteikts ar AVA), n	3.stadija (noteikts ar AVA), n	4.stadija (noteikts ar AVA), n
Nav-vēzis (klīniski), n	100	0	7	2
1.-2.stadija (klīniski), n	11	3	25	1
3.stadija (klīniski), n	9	0	40	0
4.stadija (klīniski), n	9	7	27	3

4.2 Ar logistiskās regresijas analīzi (LRA) iegūtie dati

LRA iekļauto pacientu aprakstošie lielumi starp “vēža” un “nav-vēža” grupām ir redzami 14. un 15. tabulās. “Vēža” grupā tika iekļauti 252 pacienti un “nav-vēža” grupā tika iekļauti 223 pacienti.

14.tabula. LRA “vēža” pacienti, aprakstošā statistiskā analīze

	Validētais	Vidējais	Minimums	Maksimums	SD	SE
Vecums, gadi	252	65,84	38	84	9,19	0,58
Garums, cm	252	172,16	150	195	8,81	0,56
Svars, kg	252	73,89	45	113	13,66	0,86
Pakgadi, n	250	31,87	0	120	21,95	1,39

15.tabula. LRA “nav-vēža” pacienti, aprakstošā statistiskā analīze

	Validētais	Vidējais	Minimums	Maksimums	SD	SE
Vecums, gadi	223	51,22	19	94	18,94	1,27
Garums, cm	221	171,38	150	193	9,17	0,62
Svars, kg	222	74,30	46	130	17,38	1,17
Pakgadi, n	220	14,38	0	87	18,47	1,25

Manna – Vitneja (*Mann-Whitney*) U tests rāda vērā ņemamu atšķirību starp “vēža” un “nav-vēža” grupām attiecībā uz to smēķēšanas ekspozīciju, rēķinātu pakgados ($p < 0,0001$). Attiecībā uz pacientu garumu un svaru, izmantojot *t*-testu netika atklātas nozīmīgas atšķirības (16.tabula).

16.tabula. Pacientu datu koherence attiecībā uz pakgadiem, garumu un svaru

	“Vēzis” (n=252) ± SD	“Nav-vēzis” (n=223) ± SD	P vērtība
Dzimums, vīrieši n (%)	202 (80,2%)	134 (60,1%)	
Vecums, gadi	65,8 ± 9,2	51,2 ± 18,9	<0,0001
Garums, cm	172,2 ± 8,8	171,4 ± 9,2	0,3449
Svars, kg	73,9 ± 13,7	74,3 ± 17,4	0,7726
Smēķēšana, pakgadi	31,9 ± 21,9	14,4 ± 18,5	<0,0001

4.2.1 Pirmais LRA modelis

Pirmajā LRA modelī tika analizēti tikai “nesmēķētāji” – “vēža” grupa pret “nav-vēža” grupu. Kopā šajā grupā tika iekļauti 265 pacienti. Vidējais pacientu vecums “vēža” grupā bija $68,73 \pm 2,51$ gadi, tika iekļautas 46 (34,6%) sievietes un 87 (65,4%) vīrieši. Vidējais pacientu vecums “nav-vēža” grupā bija $53,84 \pm 2,50$ gadi, tika iekļautas 65 (49,2%) sievietes un 67 (50,8%) vīrieši.

128 no 133 vēža pacientiem tika diagnosticēti pareizi, jutība – 96,2%, specifiskums – 90,6%, PPV – 91,4%, NPV – 96,0% (17.tabula).

17.tabula. Logistiskās regresijas analīze pirmajam LRA modelim

	Vēzis (klīniski), n	Nav-vēzis (klīniski), n		
Vēzis (noteikts ar LRA), n	128	12	91,4%	PPV
Nav-vēzis (noteikts ar LRA), n	5	120	96,0%	NPV
	96,2%	90,6%		
	Jutība	Specifiskums		

4.2.2 Otrais LRA modelis

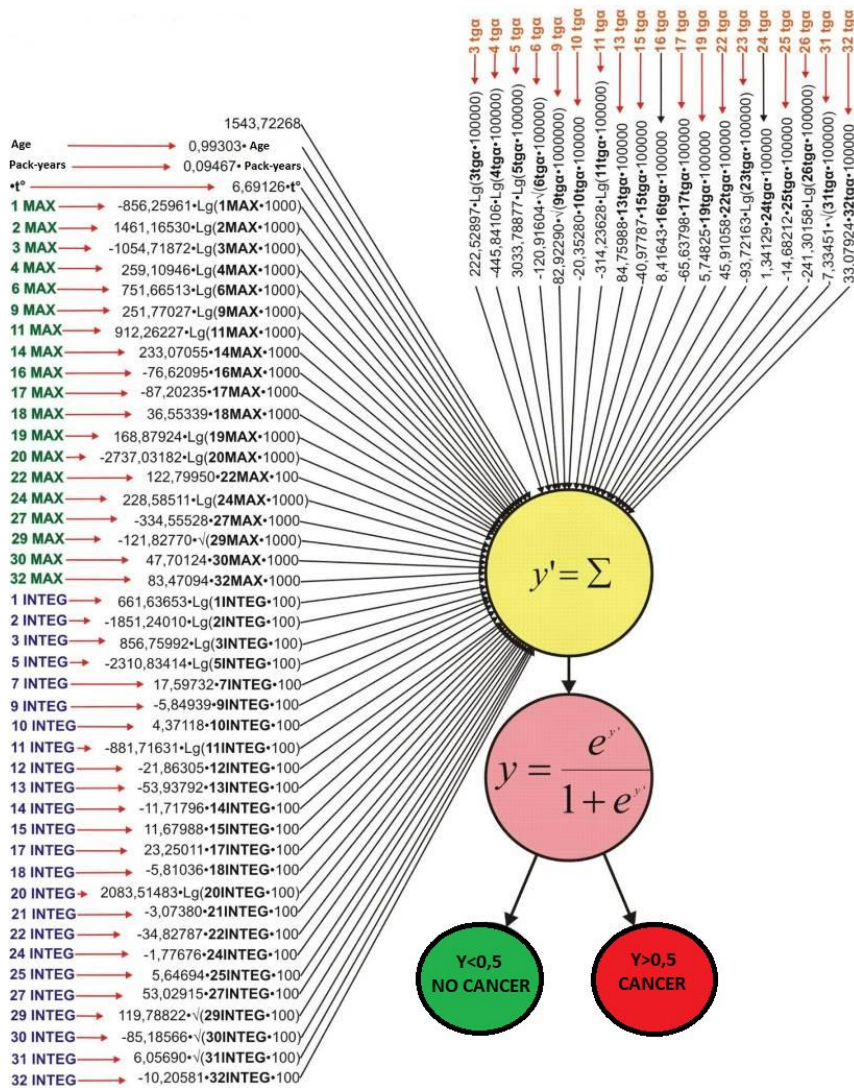
Otrajā LRA modelī tika analizēti tikai “smēķētāji” – “vēža” grupa pret “nav-vēža” grupu. Kopā tika iekļauti 210 pacienti. Vidējais pacientu vecums “vēža” grupā bija $62,07 \pm 2,63$ gadi, tika iekļautas 7 (5,9%) sievietes un 112 (94,1%) vīrieši. Vidējais pacientu vecums “nav-vēža” grupā bija $49,71 \pm 3,02$ gadi, tika iekļautas 15 (16,5%) sievietes un 76 (83,5%) vīrieši. No 119 vēža pacientiem 114 tika diagnosticēti pareizi: jutība – 95,8%, specifiskums – 92,3%, PPV – 94,2%, NPV – 94,4% (18.tabula).

18.tabula. Logistiskās regresija analīze otrajam LRA modelim

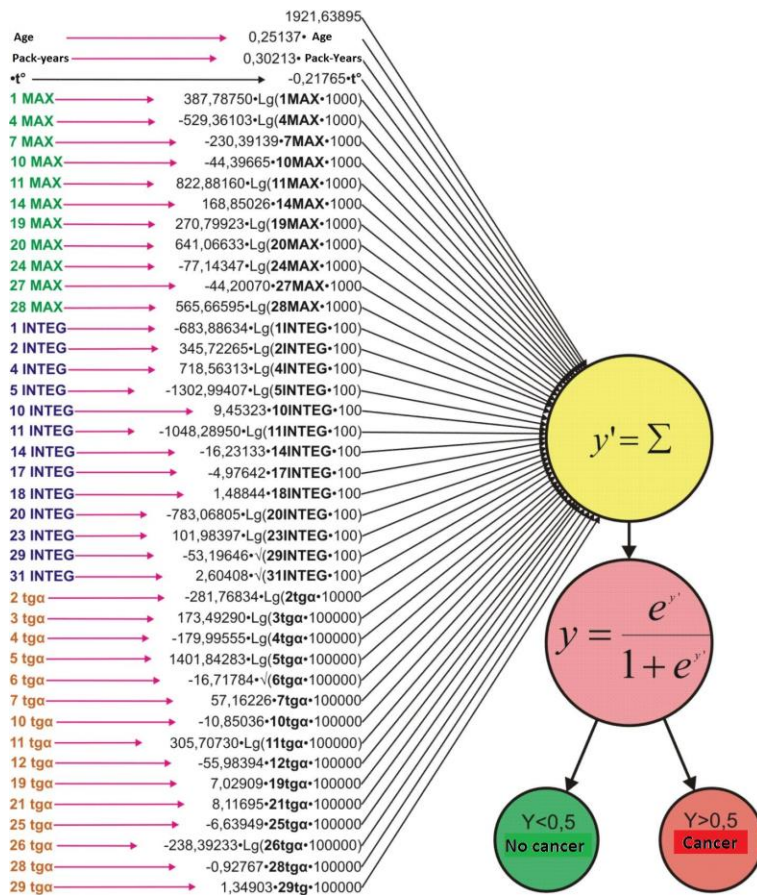
	Vēzis (klīniski), n	Nav-vēzis (klīniski), n		
Vēzis (noteikts ar LRA), n	114	7	94,2%	PPV
Nav-vēzis (noteikts ar LRA), n	5	84	94,4%	NPV
	95,8%	92,3%		
	Jutība	Specifiskums		

Kā jau tika minēts iepriekš literatūras apskata un metodikas sadaļās, logistiskās regresijas analīzes gaitā ir iespējams izvērtēt un modificēt, kuri parametri ir svarīgi konkrētās analīzes rezultativitātei. Analizējot savāktu pacientu datu kopu, tika pilnveidots analīzes modelis, selektējot parametrus, kas ir nozīmīgi precīzam logistiskās regresijas modelim. Raksturlielumi, ko izmantot kā optimālos detektorus šajos modeļos izvēlēti plaušu vēža identifikācijai ar LRA shematiski vizualizēti 18. un 19. attēlā. Logistiskās regresijas datu apstrādes formulu modeļi tika sākti veidot jau pašā pētījuma sākumā un modeļu shematiskie

attēli ir tikuši ievietoti Jevgenijas Aprincevas diplomdarbā “Jauno neinvazīvo metožu izstrādāšana plaušu vēža diagnostikā” 2013.gadā.



18.attēls. Modelis datu analīzei ar logistiskās regresijas analīzi plaušu vēža detektēšanai “nesmēķētājiem” (adaptēts no Aprinceva, 2013)



19. attēls. Modelis datu analīzei ar logistiskās regresijas analīzi plaušu vēža detektēšanai “smēķētājiem” (adaptēts no Aprinceva, 2013)

5. DISKUSIJA

5.1 Pētījuma novitāte, lietderība klīniskajā darbā. Iespējamie rezultātus ietekmējošie faktori.

Salīdzinot ar citiem pasaulē veiktiem līdzīgiem pētījumiem, kas ir minēti literatūras apskatā un turpmāk diskusijā, mūsu pētījumā tika iekļauts salīdzinoši lielāks pētījuma dalībnieku skaits un pacienti tika atlasīti no reālās dzīves situācijām, t.i., pacienti ar līdzīgām sūdzībām, bet ar dažādām diagnozēm. Iepriekš publicētajos pētījumos parasti pacienti ir dalīti tīrās grupās – kontrolei izvēlēti pacienti, kas ir veseli brīvprātīgie, neiekļaujot pacientus ar citām plaušu slimībām vai vispār citām slimībām. Mūsu pētījumā kontroles grupā bija gan veseli brīvprātīgie, gan arī pacienti ar citām plaušu vai citu orgānu sistēmu slimībām, piemēram, veselo brīvprātīgo grupā tika tikt iekļauti arī pacienti ar, piemēram, primāru kontrolētu arteriālu hipertensiju vai kontrolētu hipotireozi. Tāpat arī tika iekļauti pacienti ar dažādām plaušu slimībām. Līdzīgos pētījumos, salīdzinot plaušu vēža pacientu datus ar citu plaušu slimību pacientu datiem, bija tikuši izvēlēti pacienti ar kādu vienu specifisku plaušu slimību, nepieļaujot dažādu slimību pārklāšanos. Šāda veida pētījumi nav tuvi reālās dzīves situācijai, kad šāda izelpas gaisa analīze ar e-degunu visticamāk varētu tikt veikta pacientiem ar respiratoriem simptomiem un šo simptomu iemesli var būt visdažādākie – gan plaušu, gan ārpusplaušu patoloģijas dēļ. Reāli pacienti, kuriem varētu tikt veikta izelpas gaisa analīze ar e-degunu visticamāk būtu visai heterogēni un izelpas gaisa paraugiem varētu būt kontaminācija ar citu slimību radītiem endogēniem gaistošiem savienojumiem, kā arī plaušu vēža gadījumā varētu būt kontaminācija ar vēža radīto komplikāciju rezultātā ģenerētiem gaistošiem organiskiem savienojumiem. Šādi – īpaši neatlasīti – pacienti tad arī pirmo reizi tika analizēti promocijas darba gaitā.

Klīniskajā praksē bieži vien rodas problēmas ar diferenciāldiagnozi – vai pacientam ir plaušu vēzis, vai arī kāda cita plaušu slimība, kuras klīniskā aina un/vai radioloģiskā atradne ir līdzīga. Tādēļ promocijas darba pētījuma kontroles grupā tika iekļauti pacienti ar biežāk sastopamām plaušu slimībām, kuras, izmantojot izelpas gaisa analīzi, klīniskajā darbā vajadzētu diferencēt no plaušu vēža. Uzsākot e-deguna analīzes ieviešanu klīniskajā praksē, pirmajā etapā būtu lietderīgi izmantot diferencēšanas principu vēzis / nav-vēzis. Agrīna plaušu vēža detekcija palīdzētu detektētos vēža grupas pacientus laicīgi novirzīt turpmākiem izmeklējumiem un specifiskai terapijai, bet nav-vēža grupas pacientiem orientēties uz citiem izmeklējumiem diagnozes precizēšanai. Svarīgākais e-deguna klīniskais pielietojums būtu

saistāms ar konkrētu pacientu atlasī papildus invazīvu vai radioloģisku izmeklējumu veikšanai vēža detekcijai. Pilnveidojot e-deguna analīzi, ideālā gadījumā būtu sagaidāma arī precīza atbilde par nav-vēža grupas pacientu diagnozēm.

Mūsu pētījuma pacientu dalījums grupās “pacienti ar plaušu vēzi”, “pacienti ar plaušu vēzi un vienlaicīgi arī HOPS”, “pacienti, kas slimo tikai ar HOPS” un “kontroles grupa” – pacienti, kam nav ne plaušu vēzis, ne HOPS – tika veidots, lai maksimāli censtos pietuvināties reālai klīniskai situācijai. Piemēram, *Machado et al.* veiktajā pētījumā tika salīdzināti pacienti ar plaušu vēzi ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kā arī pacientiem ar tādām retām plaušu slimībām kā α 1-antitripsīna deficītu un hronisku beriliozi (*Machado et al.*, 2005). Arī *Mazzone et al.* savā pētījumā plaušu vēža pacientus salīdzināja ar pacientiem ar tādām retām plaušu slimībām kā sarkoidoze, pulmonāra hipertensija un idiopātiska plaušu fibroze (*Mazzone et al.* 2007). Promocijas darbā netika ietverti pacienti ar šādām retām plaušu slimībām. Visticamāk, ka retās plaušu slimības kā diferenciāldiagnoze plaušu vēzim būs salīdzinoši reti un līdz ar to tām nevajadzētu būt būtiskām komponentēm “nav-vēža” pacientu grupas raksturojumā. Jau iepriekš minētajā *Machado et al.* veiktajā pētījumā tika salīdzināti 14 pacient ar bronhogēnu karcinomu ar 62 veselīgiem brīvprātīgajiem un pacientiem bez plaušu vēža. Pētījuma rezultātiem bija 71,4% jutība un 91,9% specifiskums plaušu vēža detekcijai; PPV un NPV bija attiecīgi 66,6% un 93,4% (*Machado et al.*, 2005). Promocijas darba ietvaros iegūtie dati bija gan ar augstāku jutību un specifiskumu, gan arī labākiem PPV un NPV rādītājiem. Minēto varētu skaidrot arī ar plašāku un heterogēnāku “nav-vēža” pacientu grupu, kas bija ietverta promocijas darba pētījumā.

Potenciāli rezultātus visai būtiski varētu ietekmēt HOPS klātbūtne. Daudziem plaušu vēža pacientiem vienlaikus ir arī HOPS. Iepriekšējos citu autoru veiktos pētījumos ir gūti rezultāti, ka pacientus ar HOPS var atšķirt no pacientiem ar plaušu vēzi (*Dragonieri et al.* 2009). Bet līdz šim nav bijuši pētījumi, kuros būtu iekļauti un analizēti pacienti, kam ir gan plaušu vēzis, gan vienlaikus arī HOPS. Klīniski šādos gadījumos būtiskāk ir nevis novērtēt HOPS kā pamata vai blakus slimību, bet maksimāli agrīni noteikt, vai pacientam ir vai nav plaušu vēzis, kas ir ļaundabīgāka slimība. Uzsākot e-deguna lietošanu klīniskajā darbā, būtu lietderīgi katra ārsta praksē veikt regulāru HOPS pacientu izelpas gaisa analīzi ar e-degunu, lai varētu agrīni noteikt iespējama plaušu vēža attīstību. Joprojām nav vienotu uzskatu un hipotēzes par gaistošo organisko savienojumu kompozīciju gadījumos, kad pacientam ir gan plaušu vēzis, gan HOPS un līdz ar to ir augsta iespēja, ka pacients ir smēķētājs. Viens uzskats vēsta, ka plaušu vēzim raksturīgie GOS varētu būt saistīti ar paaugstinātu oksidācijas procesu aktivitāti, oksidatīvo stresu, kas ir pierādīts kā klātesošs plaušu vēža gadījumā, bet kam

nevajadzētu būt saistītam ar smēķēšanu (Machado *et al.*, 2005). Cits uzskats balstīts uz pierādīti augstāku izoprēna līmeni ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientiem un kontroles smēķētājiem, salīdzinot ar pacientiem ar HOPS. Minētais norāda, ka smēķēšana var dot mainītus raksturlielumus, bet šie mainītie raksturlielumi nav izmantojami, lai nošķirtu un detektētu smēķēšanu kā faktoru un smēķēšanas izraisītu plaušu vēzi (Poli *et al.*, 2005). Līdzīgs efekts konstatēts arī attiecībā uz undekāna klātbūtni (Chen *et al.*, 2007).

Pētot citu autoru veiktos darbus, netika atrasts neviens iepriekš publicēts pētījums, kurā būtu apskatīta un analizēta plaušu vēža komplikāciju iespējamā ietekme uz e-deguna analīzes rādītājiem. Būtu jāņem vērā, ka plaušu vēža gadījumā var rasties komplikācijas un to iespējamā ietekme uz izelpas gaisā atrodamo organisko savienojumu kompozīciju. Piemēram, plaušu vēža pacienti, it īpaši pacienti pēdējā stadijā ar izplatītu vēzi, bieži vien slimo ar sekundāru postobstruktīvu pneimoniju. Promocijas darbā kontroles – “nav-vēža” – grupā tika iekļauti pacienti gan ar bakteriālu vai mikobakteriālu, gan infarktpneimoniju. Šādu pacientu iekļaušana būtu atzīmējama kā vēlama, jo, kā jau minēts iepriekš, plaušu vēža pacientiem pneimonija var būt kā komplikācija, līdz ar to pneimonijas dēļ radušos GOS spektrs būtu abās grupās līdzīgs un klīniski reālas dzīves situācijā e-degunam būtu jābūt spējīgam diferencēt tieši plaušu vēža radīto GOS komponenti. Tā kā pacientu ar pneimoniju esamība abās grupās, dodot līdzīgu GOS diapazonu, iespējami varētu mazināt matemātiskā modeļa diagnostisko precizitāti, šie pacienti netika iekļauti analīzē, kur tika salīdzināti pacienti, ņemot vērā vēža stadijas. Turpmākos pētījumos tomēr būtu vēlams iekļaut apakšgrupu / stadiju analīzēs arī pacientus ar plašu iespējamo komplikāciju klāstu, lai iegūtu pilnvērtīgākus datus. Šajā pētījumā tas netika darīts salīdzinoši mazā pacientu skaita dēļ katrā no audzēja stadiju apakšgrupām, līdz ar to arī nelielas novirzes, ko varētu iespējami radīt, piemēram, ar pneimoniju saistīto GOS klātbūtne, varētu ietekmēt analīzes precizitāti.

Promocijas darba metodika tika izvēlēta un modelēta līdzīga kā *Dragonieri et al.* veiktajā pētījumā 2009.gadā, šī metode ir ņemta par pamatu arī daudziem citiem līdzīgiem e-deguna pētījumiem plaušu vēža detekcijā un ir pierādījusi sevi kā uzticamu (*Dragonieri et al.*, 2009). Promocijas darbā gan tika veikta modifikācija no *Dragonieri* metodes – smēķētājiem netika lūgts atturēties no smēķēšanas pirms izelpas gaisa parauga iegūšanas, jo promocijas darba pētījumā lietotajā analīzē smēķēšana tika iekļauta kā papildus factors. Ar atbalsta vektora analīzi iegūtajiem datiem smēķēšana neietekmēja rezultātus, bet ar logistiskās regersijas analīzi aprēķinātā jutība un specifiskums bija nedaudz mainīgi attiecībā no tā, vai pacients ir smēķētājs vai nesmēķētājs. Līdzīgi kā *Dragonieri et al.* pētījumā, pacientu ar plaušu vēzi un HOPS salīdzinājums uzrādīja skaidras atšķirības starp abām grupām, norādot,

ka izelpas gaisa atradni un katrai slimībai raksturīgo smaržas nospiedumu nevar izskaidrot tikai ar smēķēšanu saistītu GOS klātbūtni vai savienojumiem, kas rodas smēķēšanas izraisīta elpceļu iekaisuma dēļ.

Izelpas gaisa analīze ar elektronisko degunu varētu būt labs un daudzsološs skrīninga rīks riska grupu pacientiem, piemēram, smēķētājiem vecumā virs 50 gadiem. Attiecībā uz e-deguna pielietošanas priekšrocībām jāatzīmē, ka joprojām nav absolūta skrīninga rīka, kas viens pats varētu nodrošināt skaidru augstas ticamības atbildi, vai pacientam ir plaušu vēzis. Pat ar datortomogrāfiju ir iespējams neievērot nelielus, agrīnus plaušu vēža perēkļus, vēzi *in situ*. Li *et al.* veikuši pētījumu par plaušu vēžiem, kas, izmeklejojot pacientus ar datortomogrāfu, ir “palaisti garām” – no 83 pacientiem, kam histoloģiski ir ticis apstiprināts plaušu vēzis, 32 pacientiem datortomogrāfijas skenos plaušu vēzis nav ticis detektēts, tas ir bijis vai nu interpretācijas kļūdu vai vizualizācijas nepilnību dēļ. 88% gadījumu šiem pacientiem vēzis ir bijis IA stadijā (Li *et al.*, 2002). Kaut gan autofluorescences bronhoskopija var sniegt papildus atradni displāzijas un karcinomas *in situ* atklāšanā, Häußinger *et al.* veiktais pētījums, kurā tika iekļauti 1173 pacienti, rādīja, ka autofluorescences bronhoskopija kombinācijā ar baltās gaismas bronhoskopiju, salīdzinot ar tikai baltās gaismas bronhoskopiju uzlabo vidējas / smagas displāzijas atklāšanu, bet karcinomas *in situ* atklāšanas biežums bija līdzīgs un autofluorescences bronhoskopijai bija augstāki viltus pozitīvas atradnes rādītāji (Häußinger *et al.*, 2005). Līdz ar to HOPS pacientiem, kam ir augsta riska faktors – smēķēšana – nav absolūtas metodes, ar ko varētu izslēgt vai pierādīt karcinomu *in situ*.

5.2 Datu statistiskās analīzes izvēles metodes

Ar e-degunu iegūto datu apjoms pēc viena parauga analīzes ir ļoti liels un tāpēc ir tiešām būtiski izvēlēties optimālu datu selekcijas, klasterēšanas un statistiskās apstrādes metodi. Kā piemēru minot šajā pētījumā ievākto paraugu lielumus, vispirms tos vizualizē datorprogrammā, kur fiksētās sensoru pretestības pārmaiņas redzamas līkņu veidā. Katra līkne sastāv no ļoti daudziem punktiem, kas atspoguļo katra e-deguna sensora izmaiņas noteiktā laika posmā. Izmaiņu reģistrēšanas biežumu ir iespējams manuāli iestatīt un pēc nepieciešamības mainīt. Kā jau tika minēts metodikas daļā, pētījumā izmantotajam e-degunam ir 32 sensori, to elektriskās pretestības izmaiņas tika fiksētas reizi sekundē un analīzes pieraksta ilgums bija 90 sekundes. Tālāk rezultāti tika atspoguļoti divdimensionālas līknes veidā uz xy asu sistēmas. Tātad vienas analīzes laikā tika iegūtas 2880 skaitliskas vērtības, kas atspoguļo novietojumu uz x ass, šajā gadījumā tas ir elektriskās pretestības izmaiņas rādītājs. Vēl tiek aprēķināti un ņemti vērā arī citi rādītāji, kā jau iepriekš minēts –

laukums zem līknes, līknes pieauguma ātrums, vektoru normalizēšanās ātrums u.c.. Līdz ar to viegli saprast, ka viena parauga analīzes rezultātā tiek iegūti vairāki desmiti tūkstoši vērtību un ar e-degunu iegūto datu apstrāde ir ļoti sarežģīta (García-González, Aparicio, 2002; Tirzīte *et al.*, 2016). Šāda datu apjoma apstrādei jāizmanto multivariablu vērtību analīzes veidi un mašīnmācība jeb automatizētā datu klasifikācija.

Kā jau tika minēts iepriekš, e-degusi var tikt lietoti kopā ar dažādām statistiskās analīzes metodēm, taču joprojām nav vienotu vadlīniju vai rekomendāciju, tieši ar kuru vai kurām statistiskās analīzes metodēm ar e-degunu iegūtos datus analizēt būtu visieteicamāk.

Arī Eiropas respiratorās biedrības monogrāfijā par izelpas gaisa biomarķieriem ir akcentēts, ka ir gan liela variabilitāte starp respiratoru slimību diagnostikā izmantotajiem e-degunu tipiem, gan arī atšķirīgi algoritmi iegūto datu apstrādei. Dažādās paraugu ievākšanas metodes, atšķirīgie datu statistiskās analīzes veidi ir galvenais limitējošais faktors, lai veiksmīgi salīdzinātu dažādos centros veikto pētījumu rezultātus (*European Respiratory Monograph*, 2010).

Līdz šim publicētajos pētījumos (kas ir arī iekļauti un atspoguļoti promocijas darba literatūras apskatā un diskusijas daļā) ar elektronisko degunu iegūto rādītāju analīze ar mērķi diagnosticēt plaušu vēzi ir veikta ar dažādām statistiskām datu apstrādes metodēm un visos gadījumos iegūtie rezultāti ir visnotaļ labi. Viena no pirmajām un arī plašāk citētajām publikācijām, kāda ir bijusi par pētījumu, kas veikts, lai diagnosticētu plaušu vēzi ar e-deguna analīzi, ir Machado *et al.* 2005.gada publikācija. Tajā tika izmantota atbalsta vektora analīze un tika iegūts 91,9% specifiskums ar 66,6% pozitīvo paredzamo vērtību un 93,4% negatīvo paredzamo vērtību (Machado *et al.*, 2005). Vēlāk plašāku ievēribu ieguva Dragonieri *et al.* 2009.gada publikācija par pētījumu, kurā tika izmantota kanoniskā diskriminanta analīze, krusteniskas validācijas rezultāti bija 85% pareizi, kad tika diferencēts plaušu vēzis no HOPS un 90% pareizi, kad tika diferencēts plaušu vēzis no veseliem brīvprātīgajiem (Dragonieri *et al.*, 2009).

Tad, kad promocijas darbā analizēto pacientu izelpas gaisa paraugu ieguve un datu apstrāde jau bija pabeigta, tika publicēts pētījums par dažādu datu analīzes metožu efektivitāti un pielietošanu, apstrādājot ar e-degunu iegūtos gaisa paraugus (Gromski *et al.*, 2014). Šajā pētījumā vienu un to pašu datu apstrādei bija izmantotas četras dažādas metodes – lineārā diskriminantu analīze, daļējā mazāko kvadrātu diskriminantu analīze, *random forests* analīze un atbalsta vektora analīze. Augstākā precizitāte tika sasniegta tieši ar atbalsta vektora analīzi (91,66%), kam cieši sekoja lineārās diskriminantu analīzes rezultāts – 91,56%. Autori

ieteikuši šīs divas metodes kā optimālas ar e-degunu iegūto datu analīzei (Gromski *et al.*, 2014).

5.2.1 Atbalsta vektora analīze

Atbalsta vektora analīze kā viena no statistiskās analīzes metodēm tika izvēlēta, jo tā sevi pierādījusi kā uzticams un drošs analīzes veids ar e-degunu iegūto datu analīzei. Dažādu autoru grupas jau iepriekš ir veiksmīgi izmantojušas atbalsta vektora analīzi ar e-degunu iegūto izelpas gaisa paraugu analīzei, piemēram, jau iepriekš minētajā *Machado et al.* veiktajā pētījumā, kurš ir viens no plašāk citētajiem ar e-degunu veiktajiem pētījumiem plaušu vēža diagnosticēšanai, tika lietota atbalsta vektora analīze un iegūtie dati plaušu vēža atklāšanā uzrādīja 91,9% specifiskumu, 66,6% PPV un 93,4% NPV (*Machado et al.*, 2005). Promocijas pētījumā iegūtie dati ir ar nedaudz zemāku specifiskumu, līdzīgu negatīvo paredzamo vērtību un nedaudz augstāku pozitīvo paredzamo vērtību.

No pētījuma rezultātiem varam redzēt, ka, analizējot izelpas gaisa paraugus ar elektronisko degunu un tad izmantojot atbalsta vektora analīzi, var atšķirt plaušu vēža pacientus no pacientiem bez plaušu vēža (t.sk. gan veseli brīvprātīgie, gan pacienti ar citām plaušu slimībām); pie tam var atšķirt ne tikai plaušu vēža pacientus no pacientiem bez plaušu vēža vispār, bet specifiskāk – var verificēt pat arī agrīnas stadijas plaušu vēža pacientus no pacientiem bez plaušu vēža. Tāpat jāatzīmē, ka veidojas atšķirams smaržas nospiedumu raksts pacientiem ar plaušu vēzi, plaušu vēzi un vienlaicīgi arī HOPS, pacientiem, kas slimo tikai ar HOPS un kontroles grupu, t.i., pacientiem, kam nav ne plaušu vēzis, ne HOPS.

5.2.2 Logistiskās regresijas analīze

Attiecībā uz logistiskās regresijas analīzi, tā līdz šim nav tikusi izmantota ar e-degunu iegūto datu analīzei ar mērķi detektēt plaušu vēzi. Tomēr LRA kā binomiālās regresijas modelis labi atbilstu mērķim, kādu būtu jāsasniedz, analizējot smaržas nospiedumus ar mērķi detektēt slimības, kā jau tas iepriekš minēts literatūras apskata daļā.

Izskatot literatūras datus, kur logistiskās regresijas metode izmantota ar e-degunu iegūto datu analīzē plaušu slimību diagnostikā (pat neierobežojot meklējumus ar noteikumiem, ka ar e-deguna metodi tiek pētīts plaušu vēzis), tika atrasti tikai daži šāda veida pētījumi, kas arī minēti jau iepriekš literatūras apraksta daļā (*Leunis et al.*, 2014; *Schnabel et al.*, 2015; *Sibila et al.*, 2014; *Thaler, Huang et al.*, 2008; *Thaler, Lee et al.*, 2008).

2018.g. 28.septembrī, veicot meklējumu *PubMed* datubāzē, meklējot pētījumus, kur elektroniskais deguns būtu lietots plaušu vēža detekcijā kopā ar logistiskās regresijas analīzi, netika iegūts neviens atbilstošs pētījums. Līdz ar to nav iespējams promocijas darbā iegūtos datus salīdzināt ar citiem tāda paša dizaina un mērķa veiktiem pētījumiem citur pasaulē.

Promocijas darbā, izmantojot logistiskās regresijas analīzi iegūtā jutība vērtējama kā ļoti laba – 95,8% “smēķētāju” grupā un 96,2% “nesmēķētāju” grupā. Arī iegūtie specifiskuma rādītāji ir augsti – 92,3% “smēķētāju” un 90,6% “nesmēķētāju” grupā. Redzams, ka, gan ar logistiskās regresijas analīzi aprēķinātā jutība, gan specifiskums ir nedaudz mainīgi attiecībā no tā, vai pacients ir smēķētājs vai nesmēķētājs. Arī PPV un NPV rādītāji bija labi, abās grupās esot virs 90%. Var secināt, ka ar logistiskās regresijas analīzes metodi var ar augstu ticamību – virs 90% – pareizi klasificēt pacientus, vai tiem ir plaušu vēzis vai nav.

5.3 Rezultātus ietekmējošo faktoru analīze

Salīdzinot ar citiem ar e-degunu veiktajiem pētījumiem, daudzos no kuriem pacientu skaits mērāms tikai dažos desmitos (Dragonieri *et al.*, 2007, Dragonieri *et al.*, 2009, Machado *et al.*, 2005, Hakim *et al.*, 2011) promocijas darbā iekļauto pacientu skaits uzskatāms kā pietiekošs un pat viens no lielākajiem līdz šim pasaulē veikto plaušu vēža detekcijas ar e-degunu pētījumu starpā. Tomēr, lai veiktu ticamu apakšgrupu analīzi un lai izveidotu uzticamus treniņa modeļus arī apakšgrupām (piemēram, par vēža histoloģisko veidu), būtu nepieciešams lielāks pacientu skaits. Jau iepriekš tika minēts Dragonieri *et al.* pētījums, kurā bija iekļauti tikai pacienti ar ne-sīkšūnu plaušu vēzi. Promocijas darba pētījumā tika iekļauti arī pacienti ar sīkšūnu vēzi. Tālāk veicot plaušu vēža histoloģisko apakšgrupu analīzi mazajam pacientu skaitam neizdevās diferencēt sīkšūnu vēža paraugus no plakanšūnu vēža vai adenokarcinomas pacientu izelpas gaisa paraugiem, taču ticami, ka pierādīt atšķirības neizdevās mazā pacientu skaita katrā grupā dēļ. Turpmākiem pētījumiem būtu nepieciešami standartizēti multicentru pētījumi daudz lielākai pacientu populācijai.

Tā kā promocijas darbs tika fokusēts uz plaušu vēža detekciju, netika tālāk specifiskāk analizēti dati par citu slimību detekciju ar e-degunu un šīm slimībām raksturīgiem smaržas nospiedumiem. Pacientu skaits ar katru specifisko slimību “nav-vēža” grupā bija pārāk mazs, lai varētu ticami un mērķtiecīgi tos analizēt. Tāpat arī mazā pacientu skaita dēļ, dalot tos apakšgrupās, netika veikta pacientu datu analīze par plaušu vēža histoloģiskiem tipiem un netika veikta arī detalizētāka analīze par plaušu vēža stadijām. Lai gan ir pētījums, kurā ar e-degunu tika veikta arī plaušu vēža pacientu tālāka klasificēšana pēc histoloģiskiem tipiem (Bikov *et al.*, 2014) un tajā netika konstatētas ticamas atšķirības, tomēr būtu vērts turpināt pētījumus ar lielāku pacientu skaitu un pētīt arī plaušu vēža histoloģiskos apakštipus.

Literatūrā nav atrodami dati par iespējamo ietekmi, kādu varētu radīt pētījumā iekļauto pacientu lietotie medikamenti. Mūsu pētījumā iekļauto pacientu lietoto medikamentu farmakoloģiskās grupas bija ļoti dažādas, to spektrs bija plašs un daudzi pacienti lietoja vairāk

par vienu medikamentu no dažādām farmakoloģiskām grupām. Veicot statistisko analīzi, būtu sarežģīti iekļaut medikamentus kā papildus faktorus, jo, kā jau minēts, medikamenti bija dažādi un pacientu skaits, ka saņēma katru konkrēto medikamentu bija mazs. Mazā pacientu skaita dēļ, kas saņemtu medikamentu no katras atšķirīgās farmakoloģiskās grupas, tos arī nevarētu dalīt atsevišķās analizējamās grupās. Pētījuma dalībnieki, kas bija veselo brīvprātīgo grupā, nesaņēma nekādus medikamentus, taču netika ievākti detalizēti dati par pacientu vai veselo brīvprātīgo iespējami lietotajiem bezrecepšu līdzekļiem. Pētījumu apjomam augot un pacientu skaitam ar e-degunu veiktajos pētījumos sasniedzot vairākus tūkstošus, būtu ieteicams analizēt arī iespējamo lietoto recepšu un bezrecepšu medikamentu efektu uz ar e-degunu iegūto datu rezultātiem.

Turpmākiem pētījumiem būtu vērtīgi pievērst uzmanību arī optimālam izelpas plūsmas ātrumam. Arī par šo rādītāju līdz šim nav pieejamas rekomendācijas. Pēdējo gadu laikā ir sākušā diskusijas par nepieciešamību definēt optimālu izelpas plūsmas ātrumu. Laikā, kad tika veidota promocijas darba pētījuma metodoloģija, nebija nekādu datu par ieteicamo izelpas plūsmas ātrumu. Vēlāk plašākais pētījums, kas ticis publicēts par izelpas ātrumu, ir Bikov *et al.* veiktais, kurā secināts, ka izelpas plūsmas ātrums ir nelielā mērā ietekmējis veselo indivīdu smaržas nospiedumu, taču nav ietekmējis e-deguna spēju detektēt plaušu vēzi un plaušu vēža radīto smaržas nospiedumu (Bikov *et al.*, 2014).

Jau pēc tam, ka bija veikta promocijas darba pētījuma datu ievākšana un lielākā daļa datu analīzes, tika publicēts retrospektīvs pētījums, kurā analizēti 46 dažādu specialitāšu ietvaros veikti pētījumi, kuros izmantots e-deguns, un bija izvērtētas dažādās šajos pētījumos lietotās datu validācijas un analīzes sistēmas (Leopold *et al.*, 2015). Šā retrospektīvā pētījuma secinājums ir, ka neviena no klasifikācijas vai analīzes metodēm nav devusi konsekventus rezultātus analizētajam treniņa pacientu kopumam un līdz ar to tiek rosināts turpmāk ar e-degunu veiktajos pētījumos veikt arī ārēju validāciju. Kā jau minēts, šis pētījums nebija veikts un publicēts tad, kad notika promocijas darbā iekļauto datu ievākšana un analīze, līdz ar to promocijas darbā nav iekļauta ārējās validācija grupa. Tai pat laikā jāatzīmē, ka minētajā retrospektīvajā pētījumā tiek analizēti dati, kas iegūti no krietni vien mazāka pacientu skaita, salīdzinājumā ar promocijas darbā ietvertajiem, līdz ar to iespējams, ka liels ar e-degunu veikto mērījumu skaits varētu samazināt nepieciešamību pēc ārējās validācijas. Svarīgi, ka promocijas darba gaitā pacienti datu analīzei ar atbalsta vektora analīzi tika dalīti treniņa un testa grupās, šāds dalījums varētu tikt pielīdzināts ārējai validācijai. Turpinot pētījumus, būtu jāņem vērā un jāplāno arī daudz lielāku pētījumā iekļauto dalībnieku skaitu un jāvadās pēc

jaunākajiem pieejamajiem pētījumu un rekomendāciju datiem par atbilstošu ārējās validācijas grupu veidošanas nepieciešamību.

5.4 Metodes perspektīva. E-deguna pielietojums veiksmīgai plaušu vēža detekcijai

Attiecībā par pētījuma gaitā iegūtajiem datiem var teikt, ka rezultāti ir ļoti veiksmīgi. Arī citu autoru veikto pētījumu rezultāti rāda, ka, neskatoties uz dažādiem blakusfaktoriem, elektroniskais deguns varētu sniegt būtisku ieguldījumu plaušu vēža noteikšanā. Perfektam nākotnes elektroniskajam degunam būtu jābūt pašmācības iespējai un funkcijai, t.i., ierīces pati sevi atkal un atkal apmacītu no jauna un ne tikai papildinātu savu smaržas nospiedumu datu bāzi ar katru jaunu analizēto paraugu, bet arī ietvertu katra jaunā parauga raksturlielumus paraugu analīzes sistēmā.

Kā jau pierādīts daudzos pētījumos gadu desmitu gaitā, testu rezultātu apstiprināšanā ir nozīmīga gan jutība jeb “slēdziens par slimību – pozitīvs, ir”, gan arī specifiskums jeb “slēdziens par veselības esamību”. Augsta jutība atbilst augstam NPV un ir ideāls rādītājs un laba īpašība izslēgšanas testam, savukārt augsts specifiskums atbilst augstam PPV un ir ideāls iekļaušanas jeb ieslēgšanas tests (Florkowski *et al.*, 2008). Katram testam vajadzētu censties sasniegt maksimālus rezultātus gan attiecībā uz jutību, gan specifiskumu. Ja tests nav maksimāli labs, būtu jāmeklē jauns tests vai jauna metode. Var būt grūti noteikt robežvērtību, kad uzskatīt, ka testa rādītāji (jutība, specifiskums, PPV un NPV) ir gana labi un labākie, ko vien var sasniegt. Protams, vienmēr var vēlēties, lai metode it visos rādītājos sasniegtu 100%, taču reāli būtu, ja metodes rādītāji būtu virs 90%, lai to atzītu par labu un klīniskā praksē veiksmīgi lietojamu metodi. Protams, lai gan jau esošie ar e-degunu iegūtie rādītāji ir labi un virs 90%, būtu jādomā par turpmāku metodes modificēšanu un uzlabošanu, lai mērķētu tuvāk 100% rādījumiem attiecībā uz jutību un specifiskumu.

Vērā ņemama varētu būt arī varbūtība, ka specifisku pacientu grupu veidošana, kam piemīt kāds īpašs raksturlielums, un specifisku matemātisku diagnostisku modeļu izveidošana katrai grupai varētu būt būtisks uzlabojums precīzu modeļu radīšanai izelpas gaisa paraugu analizēšanai. Būtu jāņem vērā, ka šādu grupu veidošanā jāiekļauj viegli nosakāmi, tomēr arī epidemioloģiski nozīmīgi klīniski kritēriji, ko var viegli noteikt, iztaujājot pacientus pirms analīzes veikšanas, piemēram, šāds faktors jeb kritērijs varētu būt smēķēšanas statuss un pakģadu skaits. Smēķēšanas esamība nozīmīgi ietekmē izelpas gaisā sastopamos GOS un analīzes rezultātu. Ar e-deguna palīdzību var viegli atšķirt smēķētāju no nesmēķētāja (Cheng *et al.*, 2009; Phillips *et al.*, 2012).

Šāds matemātisks modelis, kurā var iekļaut papildus faktorus, ir promocijas darba izmantotā logistiskās regresijas analīze. Logistiskās regresijas analīzi kā principālkomponentu analīzes apakšgrupu ir labs instruments, ko lietot, lai izvēlētos un noteiktu mainīgos papildu kritērijus un lai pētītu un izvērtētu to iespējamo ietekmi uz rezultātiem. Promocijas darbā veiktajā pētījumā kā papildus prognozējošais faktors tika iekļauta istabas temperatūra, jo reālajos apstākļos pētījuma veikšanas gaitā tad, kad pacientu izelpas gaisa paraugu tika ievākti vasarā un kad iekštelpu temperatūra pārsniedza 36°C, tika fiksētas netīšas novirzes datu reģistrācijas procesā un šie mērījumi nevarēja tikt iekļauti pētījumā. Līdz ar to empīriski tika spriests, ka, ja istabas temperatūra tuvojas e-deguna iekšējajai temperatūrai, e-deguna sensoru darbība tiek traucēta un nevar veikt precīzus mērījumus.

Logistiskās regresijas analīzē ir iespējams ne tikai iekļaut, bet arī gluži otrādi – neņemt vērā faktorus, kas var būtiski ietekmēt rezultātus. Tie var būt gan faktori, kas ir atkarīgi no detektoriem / sensoriem, ķīmisku vielu klātbūtnes u.c., tā var būt arī vairāku faktoru kombinācija, ko vēlāk darba gaitā var izvērtēt kā novēršamu un nepieļaujamu turpmākai ticamai datu analīzei vai arī, zinot šādu faktoru ietekmi, var modificēt logistiskās regresijas analīzes formulu, ņemot to vērā. Tāpat, izmantojot LRA, ir iespējams katru faktoru, piemēram, relatīvo maksimumu, laukumu zem līknes, t_{90} vai citus, analizēt atšķirīgi. Iespējams, ka rezultātus ietekmē jau iepriekš apspriestais pacienta izelpas ātrums analizējamā parauga iegūšanas brīdī, to arī ir iespējams iekļaut kā papildus parametru logistiskās regresijas analīzē. LRA ir arī atzīmējams, kā optimāls pašapmācības rīks, ko var laika gaitā uzlabot, novēršot konstatētās problēmas vai blakusietekmes. Ar katru jauno pacientu modelis mācās, adaptējot un kalkulejot optimālo variantu, kā analizēt ienākošo datu plūsmu. Līdz ar to ar šādu pašmācošos modeli ir iespējams novērst izmaiņas, kas ar laiku rodas un parādās detektoru atbildes reakcijās, vai līdzīgas problēmas.

Iespējams, ka izelpas gaisa analīzes rezultātus ietekmē arī paraugā klātesošā gaisa frakcija no augšējiem elpceļiem. Pētot ar gāzu hromatogrāfijas – masspektrafotometrijas metodi ir konstatējamas atšķirības smaržas nospiedumā atkarībā no tā, vai analīzei ir vai nav atdalīts gaiss no augšējiem elpceļiem (van den Velde *et al.*, 2007). Tran *et al.* veikuši pētījumu, kura metodikā tika iekļauta augšējo elpceļu gaisa atdalīšana. Taču, kā pētījuma autori paši secina, arī nodalot pirmos 150 ml izelpas gaisa, nevar iegūt tīru dziļo elpceļu gaisu, jo starp pacientiem ir individuālas anatomiskas un funkcionālas elpceļu atšķirības, līdz ar to arī nav iespējams noteikt precīzu katra pacienta augšējo elpceļu gaisa frakcijas apjomu (Tran *et al.*, 2010). Promocijas darba analizētajos izelpas gaisa paraugos augšējo elpceļu gaisa frakcija netika atdalīta. Tāpat netika atdalīta arī tā sauktā mirušās telpas gaisa frakcija no

alveolārā gaisa frakcijas. Mirušās telpas gaisa atdalīšanai ir nepieciešamas specifiskas tehnoloģiskas ierīces, kas ļoti sadārdzina izmeklējumu, padarot arī grūtāku un specifiskāku personāla apmācību izelpas gaisa analīzes veikšanai, kas ir nevēlams faktors, domājot par turpmāku ieviešanu klīniskā praksē, kur metodes veikšanai jābūt maksimāli vienkāršai ne tikai pacientam, bet arī personālam. Izelpas gaisā procentuāli nevajadzētu būt daudz piejaukuma no mirušās telpas gaisa. Jau iepriekš minēts Bikov *et al.* veiktais pētījums par izelpas gaisa plūsmas ātruma ietekmi uz rezultātiem, šajā pētījumā analizēta arī mirušās telpas ietekme un secināts, ka, līdzīgi kā izelpas plūsmas ātruma gadījumā, mirušās telpas atdalīšana vai neatdalīšana ir nelielā mērā ietekmējusi veselo indivīdu smaržas nospiedumu, taču nav ietekmējusi plaušu vēža radīto smaržas nospiedumu (Bikov *et al.*, 2014). Jāatzīmē, ka pētījumu datu bāzēs nav atrodami citi, vēlāk veikti pētījumi, kuros būtu pētīta mirušās telpas ietekme. Domājams, ka mirušās telpas gaisa atdalīšanā, līdzīgi kā augšējo elpceļu gaisa frakcijas nodalīšanā, problēmfaktors ir pacientu anatomiskās un funkcionālās atšķirības, lai definētu noteiktu mirušās telpas apjomu. Ticami, ka, veidojoties plašākām rekomendācijām par izelpas gaisa analīzi šis faktors varētu tikt apskatīts detalizētāk, taču jādomā, ka metožu rezultātiem nevajadzētu būtiski atšķirties atkarībā no tā, vai mirušās telpas gaiss tiek atdalīts vai nē.

Lai gan pētījumi, kuros plaušu vēža diagnostikā tiek lietots e-degus, turpinās un to gaitā iegūtie rezultāti ir arvien daudzsolāki, joprojām ir arī dažādi izaicinājumi un nedefinētas problēmas, piemēram, attiecībā uz e-deguna ierīces un sensoru īpašībām, ko var ietekmēt gan mitrums, gan temperatūra, sensoru materiāla stabilitāte u.c., kā arī pētījuma dizaina, pacientu selekcijas un statistisko metožu izvēles īpatnības, kas jau ir arī minēts un apspriests iepriekš promocijas darbā (Wang *et al.*, 2014; Wilson, Baietto, 2009).

Kā darba piensums starptautiskā līmenī ar e-degunu veiktajiem pētījumiem plaušu vēža atklāšanai jāatzīmē pirmreizēja veiksmīga logistiskās regresijas analīzes lietošana statistiskai datu apstrādei, kontroles grupa, kas veidota no reālai klīniskai situācijai maksimāli pietuvinātiem pacientiem, kā arī salīdzinoši lielais pacientu skaits. Gaidāms, ka, turpinoties pētījumiem par e-deguna pielietošanu ne tikai plaušu vēža, bet arī citu slimību diagnostikā, būs arī detalizētas rekomendācijas, kuras ņemt vērā un lietot, ar e-degunu analizējot pacientu datus, kas iegūti no pacientu izelpas gaisa paraugiem.

6. SECINĀJUMI

Izmantojot atbalsta vektora aprēķina un logistiskās regresijas analīzes metodes, iegūtie dati liecina par labu metodes diagnostisko precizitāti, ir iespēja prognozēt diagnozes. Darba gaitā secināts, ka metodes diagnostisko precizitāti ir iespējams uzlabot, katrai noteiktai diagnozei izvēloties atšķirīgu datu analīzes veidu, kā arī katras slimības gadījumā diferencējot analizējamo parametru kopumu, kas īpaši svarīgi, lietojot logistiskās regresijas analīzi.

- Izmantojot atbalsta vektora analīzi, iespējams atšķirt plaušu vēža pacientus no veselēm brīvprātīgajiem ar 98,8% jutību un 81,0% specifiskumu, bet ar 87,3% jutību un 71,2% specifiskumu no kontroles grupas.
- Logistiskās regresijas analīze, kas līdz šim nav izmantota līdzīgos pētījumos, uzrāda nedaudz zemāku metodes jutību, toties augstāku specifiskumu, atšķirot plaušu vēža pacientus no kontroles grupas ar 96,2% jutību un 90,6% specifiskumu.
- Logistiskās regresijas analīze ļauj novērtēt papildus faktoru ietekmi uz diagnostisko precizitāti, kas perspektīvā ir būtisks elements metodes pilnveidošanā.
- Pilnveidojot datu algoritmu moduļus, ko varētu pielietot ar elektronisko degunu iegūto datu statistiskajā apstrādē, var iegūt diagnostisku rīku ar ļoti augstu ticamību, kas ir tuvu ideālai.
- Elektroniskais deguns ir ērti lietojama, neinvazīva diagnostiska ierīce, kas var kļūt par labu, plaši izmantojamu rīku plaušu vēža skrīningam. Metodes standartizēšanai un ieviešanai klīniskā ikdienas darbā nepieciešami turpmāki multicentru pētījumi ar daudz lielāku pacientu skaitu, kā arī noteiktas starptautiski standartizētas vadlīnijas.

7. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

Starptautiski darba grupu ziņojumi:

1. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, et al., Eur Respir J 2017; 49: 1600965
2. British Thoracic Society Guidelines for non-cystic fibrosis bronchiectasis, 2010
3. British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults, Update 2009
4. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015
5. Global Initiative for Asthma (GINA), Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2011
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2011
7. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism (PE) of the European Society of Cardiology, 2008
8. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med 2011;365:395-409
9. World Cancer Report 2014, Edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild, ISBN 978-92-832-0429-9
10. World Health Organisation Guidelines for diagnosis of tuberculosis, 2011

Grāmatas:

1. European Respiratory Monograph, No 49, Sept 2010
2. Grossman R, Seni G, Elder J, Agarwal N, Liu H. Ensemble Methods in Data Mining: Improving Accuracy Through Combining Predictions. Synthesis Lectures on Data Mining and Knowledge Discovery. 2010. Morgan & Claypool
3. Liepa I. Īsa biometrijas terminu vārdnīca (Biometrija, R., Zvaigzne, 1974)
4. McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. 2002 by The McGraw-Hill Companies, Inc
5. Segen's Medical Dictionary. 2012 Farlex, Inc

6. The TNM Classification of Malignant Tumours 7th edition. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. November 2009, Wiley-Blackwell

Raksti:

1. Alphus Dan Wilson. Future Applications of Electronic-Nose Technologies in Healthcare and Biomedicine, Wide Spectra of Quality Control, Dr. Isin Akyar (Ed.), 2011, ISBN: 978-953-307-683-6, InTech
2. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. JAMA. 2012 Jun 13;307(22):2418-29
3. Beauchamp J, Herbig J, Gutman R et al. On the use of Tedlar bags for breath-gas sampling and analysis. J Breath Res 2008; 2: 046001
4. Berikol GB, Yildiz O, Özcan IT. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome with a Support Vector Machine. J Med Syst. 2016 Apr;40(4):84. Epub 2016 Jan 27
5. Bikov A, Hernadi M, Korosi BZ et al. Expiratory flow rate, breath hold and anatomic dead space influence electronic nose ability to detect lung cancer. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:202
6. Briglin SM, Freund MS, Tokumaru P, Lewis NS. Exploitation of spatiotemporal information and geometric optimization of signal/noise performance using arrays of carbon black-polymer composite vapor detectors. Sensors and Actuators B Chem 2002;82, 54–74
7. Chen S., Wang Y, Choi S. Applications and Technology of Electronic Nose for Clinical Diagnosis. Open Journal of Applied Biosensor, 2013, 2, 39-50
8. Chen X, Xu F, Wang Y, Pan Y, Lu D, Wang P, Ying K, Chen E, Zhang W. A study of the volatile organic compounds exhaled by lung cancer cells in vitro for breath diagnosis. Cancer Aug 2007, vol 110. No 4, 835-844
9. Cheng ZJ, Warwick G, Yates DH, Thomas PS. An electronic nose in the discrimination of breath from smokers and non-smokers: a model for toxin exposure. J Breath Res. 2009 Sep;3(3): 036003
10. Cortes C., Vapnik V. Support-vector networks. Machine Learning 20 (3): 1995, 273-297
11. de Vries R, Brinkman P, van der Schee MP, Fens N, Dijkers E, Bootsma SK, de Jongh FH, Sterk PJ. Integration of electronic nose technology with spirometry: validation of a new approach for exhaled breath analysis. J Breath Res. 2015 Oct 15;9(4):046001. doi: 10.1088/1752-7155/9/4/046001

12. Dragonieri S, Annema JT, Schot R, van der Schee MPC, Spanevello A, Carratú P, Resta O, Rabe KF, Sterk PJ. An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung cancer*, 64: 2009, May, vol 64, issue 2, 166-170
13. Dragonieri S, Schot R, Mertens BJ, et al. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Oct;120(4):856-62
14. Florkowski CM. Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests. *Clin Biochem Rev Vol 29 Suppl (i) August 2008*; S83
15. García-González DL, Aparicio R. Sensors: From Biosensors to the Electronic Nose. *Grasas y Aceites* 96 Vol. 53. Fasc. 1 (2002), 96-114
16. Goodacre R, Broadhurst D, Smilde AK et al. Proposed minimum reporting standards for data analysis in metabolomics. *Metabolomics* (2007) 3:231–241
17. Gordon SM, Szidon JP, Krotoszynski BK, Gibbons RD, O'Neill HJ. Volatile organic compounds in exhaled air from patients with lung cancer. *Clin Chem* 1985;31, 1278–1282
18. Gromski PS, Correa E, Vaughan AA, Wedge DC, Turner ML, Goodacre R. A comparison of different chemometrics approaches for the robust classification of electronic nose data. *Anal Bioanal Chem*. 2014 Nov;406(29):7581-90
19. Grossman R, Seni G, Elder J, Agarwal N, Liu H. Ensemble Methods in Data Mining: Improving Accuracy Through Combining Predictions. *Synthesis Lectures on Data Mining and Knowledge Discovery*. 2010. Morgan & Claypool
20. Guo X, Peng C, Zhang S, Yan J, Duan S, Wang L, Jia P, Tian F. A Novel Feature Extraction Approach Using Window Function Capturing and QPSO-SVM for Enhancing Electronic Nose Performance. *Sensors* 2015, 15, 15198-15217
21. Hakim M, Billan S, Tisch U, Peng G, Dvorkind I, Marom O, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, Haick H. Diagnosis of head-and-neck cancer from exhaled breath. *Br J Cancer*. 2011 May 10; 104(10): 1649–1655
22. Häußinger K, Becker H, Stanzel F, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax* 2005; 60:496–503

23. Hockstein NG, Thaler ER, Torigian D, Miller WT Jr, Deffenderfer O, Hanson CW. Diagnosis of Pneumonia With an Electronic Nose: Correlation of Vapor Signature With Chest Computed Tomography Scan Findings. *The Laryngoscope*, 2004 Oct, 114 (10), 1701-1705
24. Krilaviciute A, Heiss JA, Leja M, Kupcinskas J, Haick H, Brenner H. Detection of cancer through exhaled breath: a systematic review. *Oncotarget*, 2015, 17 Vol. 6, No. 36, 28643 – 38657
25. Leopold JH, Bos LD, Sterk PJ, Schultz MJ, Fens N, Horvath I, Bikov A, Montuschi P, Di Natale C, Yates DH, Abu-Hanna A. Comparison of classification methods in breath analysis by electronic nose. *J Breath Res*. 2015 Dec 15;9(4):046002. doi: 10.1088/1752-7155/9/4/046002
26. Leunis N., Boumans M.L., Kremer B., Din S., Stobberingh E., Kessels A.G., Kross K.W. Application of an electronic nose in the diagnosis of head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2014; 124 (6): 1377-81, doi: 10.1002/lary.24463
27. Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Armato III SG, Doi K. Lung Cancers Missed at Low-Dose Helical CT Screening in a General Population: Comparison of Clinical, Histopathologic, and Imaging Findings. *Radiology* 2002; 225:673–683
28. Machado RF, Laskowski D, Deffenderfer O, Burch T, Zheng S, Mazzone PJ, Mekhail T, Jennings C, Stoller JK, Pyle J, Duncan J, Dweik RD, Erzurum SC. Detection of lung cancer by sensor array analysis of exhaled breath. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jun 1; 171(11): 1286–1291
29. Mazzone PJ, Hammel J, Dweik R, et al. Diagnosis of lung cancer by the analysis of exhaled breath with a colorimetric sensor array. *Thorax* 2007;62:565–8
30. Mochalski P, Wzorek B, Sliwka I et al. Suitability of different polymer bags for storage of volatile sulphur compounds relevant to breath analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 189-196
31. Phillips CO, Syed Y, Parthaláin NM, Zwiiggelaar R, Claypole TC, Lewis KE. Machine learning methods on exhaled volatile organic compounds for distinguishing COPD patients from healthy controls. *J Breath Res*. 2012 Sep;6(3):036003
32. Poli D, Carbognani P, Corradi M, et al. Exhaled volatile organic compounds in patients with non-small cell lung cancer: cross sectional and nested short-term follow-up study. *Respiratory Research* 2005, 6(1): 71

33. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; May, Vol 143(5_suppl):e142S-e165
34. Schnabel RM, Boumans MLL, Smolinska A, Stobberingh EE, Kaufmann R, Roekaerts PMHJ, Bergmans DCJJ. Electronic nose analysis of exhaled breath to diagnose ventilator associated pneumonia. *Respiratory Medicine*. 2015; 109, 1454-1459
35. Sibila O., Garcia-Bellmunt L., Giner J., Merino J.L., Suarez-Cuartin G., Torrego A., Solanes I., Castillo D., Valera J.L., Cosio B.G., Plaza V., Agusti A. Identification of airway bacterial colonization by and electronic nose in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med*. 2014; 108(11): 1608-14, doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.008
36. Stapley S, Sharp D, Hamilton W. Negative chest X-rays in primary care patients with lung cancer. *Br J Gen Pract*. 2006 Aug 1; 56(529): 570–573
37. Thaler E.R., Huang D., Giebeig L., Palmer J., Lee D., Hanson C.W., Cohen N. (2008) Use of an electronic nose for detection of biofilms. *Am J Rhinol*. 2008; 22(1): 29-33, doi: 10.2500/ajr.2008.22.3126
38. Thaler E.R., Lee D.D., Hanson C.W. Diagnosis of rhinosinusitis with a colorimetric sensor array. *J Breath Res*. 2008; 2(3): 037016, doi: 10.1088/1752-7155/2/3/037016
39. Thaler ER, Hanson CW. Use of an electronic nose to diagnose bacterial sinusitis. *Am J Rhinol*. 2006 Mar-Apr;20(2):170-2
40. Thunnissen FBJM. Sputum examination for early detection of lung cancer. *J Clin Pathol*. 2003 Nov; 56(11): 805–810
41. Tirzīte M, Strazda G, Jurka N, Taivans I, Bukovskis M. Atbalsta vektora analīzes lietojums slimību diagnostikai ar elektronisko ožas sensoru. *Acta Universitatis Latviensis*, 2016, 812, 104-109
42. Tran VH, Chan HP, Thurston M, Jackson P, Lewis C, Yates D, Bell G, Thomas PS. Breath Analysis of Lung Cancer Patients Using an Electronic Nose Detection System. *Sensors Journal, IEEE*, Sept. 2010, vol 10, issue 9, 1514 – 1518
43. Trincavelli M, Coradeschi S, Loutfi A, Söderquist B, Thunberg P. Direct identification of bacteria in blood culture samples using an electronic nose. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010 Dec;57(12):2884-90

44. van den Velde S, Quirynen M, van Hee P, van Steenberghe D. Differences between alveolar air and mouth air. *Anal Chem* 2007;79(9), 3425–3429
45. Voss A, Witt K, Kaschowitz T, Poitz W, Ebert A, Roser P, Bär KJ. Detecting cannabis use on the human skin surface via an electronic nose system. *Sensors (Basel)*. 2014 Jul 23;14(7):13256-72
46. Wang Li, Hong-Ying Liu, Zi-Ru Ji, Pan-Pan Qiao, Xi-Tian Pi, Jun Chen, Lin-Hong Deng. Advances in the Early Detection of Lung Cancer using Analysis of Volatile Organic Compounds: From Imaging to Sensors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, vol 15 (11), 4377-4384, DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.11.4377>
47. Wilson A D, Baietto M. Applications and advances in electronic-nose technologies. *Sensors (Basel)*, 2009; 9(7), 5099-148

Latvijas Universitātes rezidentūras darbi:

1. M.Tirzīte. Rezidentūras darbs: „Izelpas gaisa analīze ar 32-sensoru mākslīgās ožas ierīci pacientiem ar bronhiālo astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību, pneimoniju un plaušu vēzi”, Rīga, 2011
2. J. Aprinceva “Jauno neinvazīvo metožu izstrādāšana plaušu vēža diagnostikā”, Rīga, 2013

Interneta vietnes:

1. Download IATE, European Union, 2018 (<https://iate.europa.eu/download-iate>)
2. <https://helloacm.com/a-short-introduction-logistic-regression-algorithm/>
3. https://en.wikipedia.org/wiki/Positive_and_negative_predictive_values
4. https://en.wikipedia.org/wiki/Logistic_regression, Date last updated: January 11, 2018. Date last accessed: January 12, 2018
5. https://en.wikipedia.org/wiki/Sensitivity_and_specificity
6. https://en.wikipedia.org/wiki/Support_vector_machine#/media/File:Svm_max_sep_hyperplane_with_margin.png
7. www.cs.toronto.edu/~kswersky/wp-content/uploads/svm_vs_lr.pdf, Swersky K. Support Vector Machines vs Logistic Regression. Lecture materials. University of Toronto. Last accessed on 23rd June, 2016

8. PATEICĪBAS

Vēlos izteikt lielu pateicību saviem darba vadītājiem – profesorei Guntai Strazdai un docentam Mārim Bukovskim – par padomiem un konsultēšanu darba tapšanas gaitā. Vēlos pateikties arī doc. Normundam Jurkam par lielo atbalstu datu statistiskās apstrādes procesā. Paldies Jevgēnijai Aprincevai, Līgai Balodei un Agnesei Kislinai par līdzdalību pacientu anketēšanas un paraugu ievākšanas procesā. Liels paldies maniem vecākiem un ģimenei par motivēšanu un atbalstu visā darba tapšanas laikā!

PIELIKUMS NR.1

Pētījuma dalībnieku anketa

Izelpas gaisa analīze ar mākslīgo ožas sensoru. Iekļaušanas anketa.

Pētnieks _____ mani ir pilnībā informējis par pētījuma būtību, norisi un mērķiem.
Es esmu visu sapratis un brīvprātīgi piekrītu piedalīties šajā pētījumā.

Pacienta paraksts _____	Datums _____
Pacienta vārds _____	
Pētnieka paraksts _____	Datums _____
Pētnieka vārds _____	

Izmeklēšanas datums _____ **Iekļaušanas kods** _____

PASES DAĻA

Vārds, uzvārds: _____

Personas kods: _____

Adrese: _____

Telefons: _____

E-pasts: _____

DEMOGRĀFISKIE DATI

Vecums (gadi): _____ Dzimums: vīrietis / sieviete

Augums (m): _____ Svars (kg): _____

Ķermeņa masas indekss (kg/m²): _____

Smēķēšana (gadi): _____ Izsmēķētās cigaretes dienā: _____

Smēķēšana (pakgadi): _____

Klīniskā diagnoze: _____

Piezīmes (nopietnas slimības, kas slimotas dzīves laikā u.c. papildus dati):

PIELIKUMS NR.2

Plaušu vēža pacientu aptaujas anketa

Iekļaušanas kods _____

Slimības anamnēze

Slimības sākums

1. Pirmie slimības simptomi _____ gadu vecumā
2. Klepus: JĀ / NĒ
3. Krēpas: JĀ / NĒ
4. Elpas trūkums slodzes laikā: JĀ / NĒ
5. Elpas trūkums miera stāvoklī: JĀ / NĒ
6. Fiziskas slodzes ierobežojumi: nav ierobežota / ierobežota epizodiski / pastāvīgi ierobežota
7. Novājēšana pēdējā laikā: JĀ / NĒ
8. Sāpes krūšu kurvī
- 8.1. saistītas ar elpošanu: JĀ / NĒ
- 8.2. nesaistītas ar elpošanu: JĀ / NĒ
9. Asins atspļaušana: JĀ / NĒ
10. Netipiska elpošanas ceļu infekcija: JĀ / NĒ
11. Balss aizsmakums: JĀ / NĒ
12. Palielināti supraklavikulārie vai citas grupas limfmezgli: JĀ / NĒ
13. Cits _____
14. Laiks kopš diagnozes uzstādīšanas _____ gadi

Smēķēšana: pašlaik / nekad / atmeta

Cig. skaits dienā _____ Nosmēķēto gadu skaits _____ Nesmēķē _____ gadus _____ mēnešus, pakgadi _____

Tumora veids

1. sīkšūnu
2. ne-sīkšūnu:
 - 2.1. zvīņšūnu / epidermoīdā karcinoma
 - 2.2. adenokarcinoma
 - 2.3. lielšūnu karcinoma
 - 2.4. bronhoalveolāro šūnu / bronhiolārā karcinoma

Tumora stadija

1. Primārais tumors (T)

TX Primārais tumors nevar tikt izvērtēts vai arī tumors pierādīts kā malignu šūnu esamība krēpās vai bronhu skalojumā, bet netiek vizualizēts Rtg, DT vai bronhoskopijas laikā (okults tumors)

T0 Nav pierādījumu par primāro tumoru

Tis Karcinoma *in situ*

T1 Tumors lielākajā šķērsizmērā 3 cm vai mazāks, to aptver plaušaudi vai viscerālā pleira, bronhoskopijas laikā nav gūti pierādījumi par izplatību proksimālāk par daivas bronhiem (t.i., neskti galvenie bronhi) * Kā T1 tiek klasificēti arī jebkura izmēra superficiāli tumori, kuru invāzija ir limitēta līdz bronha sienai, pat, ja izplatība ir proksimālāk un tiek skarti galvenie bronhi.

T2 Tumors, kam raksturīgs jebkura īpašība no zemāk minētajām:

- Vairāk kā 3cm lielākajā šķērsizmērā VAI
- Ir iesaistīts galvenais bronhs, 2cm vai distālāk no karinas VAI
- Invāzija viscerālajā pleirā VAI
- Asociēts ar atelektāzi vai obstruktīvu pneimonītu, kas izplatās līdz plaušu saknei (hilārajam rajonam), bet neiesaista visu plaušu

T3 Jebkura izmēra tumors, kas:

- tiešā ceļā invadē jebkuru no minētajiem orgāniem: krūškurvja sienu (ieskaitot *sulcus superior* tumorus), diafragmu, videnes pleiru, parietālo perikardu VAI
- tumors galvenajā bronhā mazāk kā 2cm attālumā no karinas, bet karina procesā nav iesaistīta VAI
- asociēts ar atelektāzi vai obstruktīvu pneimonītu, kas aptver visu plaušu

T4 Jebkura izmēra tumors, kas:

- iesaista jebkuru no minētajiem: vidēni, sirdi, lielos asinsvadus (aortu, *vena cava superior / inferior*, plaušu artēriju vai plaušu vēnu), traheju, barības vadu, skriemeļu ķermeņus, karinu VAI
- atsevišķi tumora mezgli vienā un tajā pašā daivā VAI
- tumors ar malignu izsvīdumu pleirā ** Vairums izsvīdumu pleirā plaušu vēža gadījumā ir tumora dēļ. Tomēr ir daži pacienti, kam citopatoloģiskās pleiras šķidrums analizē neuzrāda tumora šūnas. Šajos gadījumos pleiras šķidrums nav asiņains un nav eksudāts. Būtu ieteicams šādus pacientus izmeklēt ar videotorakoskopijas metodi un tiešām pleiras biopsijām. Kad šie izmeklējumi un klīniskā aina liecina, ka izsvīdums pleirā nav saistīts ar tumoru, izsvīdums pleirā netiek ņemts vērā uzstādot stadiju un pacientam jāuzstāda T1, T2 vai T3.

2. Reģionālie limfmezgli (N)

NX Neizvērtējami reģionālie limfmezgli

N0 Nav metastāzes reģionālajos limfmezglos

N1 Metastāzes tās pašas puses peribronhiālos un/vai tās pašas puses hilārajos limfmezglos un intrapulmonāri mezgli, kas iesaistīti tumoram izplatoties tiešā ceļā

N2 Metastāzes tās pašas puses vidēnes un/vai subkarinālos limfmezglos

N3 Metastāzes pretējās puses vidēnes, pretējās puses hilārajos, tās pašas vai pretējās puses skalēnājos vai supraklavikulārajos limfmezglos

3. Metastāzes (M)

MX Distālas metastāzes nevar izvērtēt

M0 Nav distālu metastāžu

M1 Ir distālas metastāzes *** M1 ietver arī atsevišķu/-us tumora mezglu/-us citā daivā nekā primārais process (tajā pašā vai pretējā plaušā).

4. Galīgais TNM formulējums

Okulta karcinoma		TX	N0	M0
0.stadija	Tis	N0	M0	
1A. stadija		T1	N0	M0
1B. stadija		T2	N0	M0
2A. stadija		T1	N1	M0
2B. stadija		T2	N1	M0
		T3	N0	M0
3A. stadija		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
3B. stadija		T ₋	N3	M0
		T4	N ₋	M0
4. stadija		T ₋	N ₋	M1

PIELIKUMS NR.4

HOPS pacientu aptaujas anketa

Iekļaušanas kods _____

Slimības anamnēze, slimības sākums (simptomi – elpas trūkums, klepus)

Slimības sākums _____ gadu vecumā Slimības ilgums _____ gadi

Slimības sākums saistāms ar: Pneimoniya / Elpceļu infekcija / Arods / Cits _____ / Nav

Smēķēšana: pašlaik / nekad / atmeta

Cig. skaits dienā _____ Nosmēķēto gadu skaits _____ Nesmēķē _____ gadus _____ mēnešus, pakgadi _____

HOPS simptomi

Klepus JĀ / NĒ Krēpas JĀ / NĒ Novājēšana pēdējā laikā JĀ / NĒ

Elpas trūkums slodzes laikā JĀ / NĒ Elpas trūkums miera stāvoklī JĀ / NĒ

Fiziskas slodzes ierobežojumi: nav ierobežota / ierobežota paasinājumu laikā / pastāvīgi ierobežota

Spirogrāfija

FVC pirms bronhodilatācijas _____ L, _____ %, pēc bronhodilatācijas _____ L, _____ %, reversibilitāte _____ %

FEV1 pirms bronhodilatācijas _____ L, _____ %, pēc bronhodilatācijas _____ L, _____ %, reversibilitāte _____ %

FVC/FEV1 pirms bronhodilatācijas _____ %, pēc bronhodilatācijas _____ %

FEV1: FEV1 ≥ 80% 80% < FEV1 ≥ 50% 50% < FEV1 ≥ 30% FEV1 < 30%

HOPS stadija pēc GOLD klasifikācijas (I stadija, II stadija, III stadija, IV stadija)

Ārstēšana

Vai pacients lieto ātras darbības bronhus paplašinošus līdzekļus, kādus, deva? _____

Vai pacients lieto teofilīna grupas līdzekļus, kādus, deva? _____

Vai pacients lieto ilgstošas darbības bronhus paplašinošus līdzekļus + inhalējamus GK, kādus, deva? _____

Vai lieto atsevišķi inhalējamus GK vai ilgstošas darbības bronhus paplašinošus līdzekļus, kādus, deva? _____

Vai pacients pastāvīgi lieto perorālos GK, kādus, deva? _____

Vai pacients pastāvīgi saņem skābekļa inhalācijas? JĀ / NĒ