

УДК 681.52

МОДЕЛЬ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНИЗМА ПО ВИДУ ИНТОКСИКАЦИИ ИОНАМИ HS^- И Fe^{2+}

Г. А. Машевский,

ассистент

З. М. Юлдашев,

доктор техн. наук, профессор

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»

Рассматривается возможность использования Pt- и Ag_2S -электродов для контроля развития воспалительных процессов в организме человека, связанных с интоксикацией организма ионами HS^- и Fe^{2+} , а также электрохимическая модель работы данных электродов в присутствии сульфидрильных соединений. Предложена модель принятия решения по виду интоксикаций, а также алгоритм распознавания данных патологий.

Ключевые слова — система мониторинга, ионометрия, диагностика воспалительного процесса, математическая модель.

Введение

В практической медицине сегодня прилагаются значительные усилия для решения проблемы опережающего распознавания различных патологий, а также проведения контроля лечения пациентов.

Интоксикации организма ионами HS^- или Fe^{2+} являются распространенными формами послеоперационных осложнений, способными существенно затруднить процесс послеоперационной реабилитации пациента, а в тяжелых случаях — привести к летальному исходу. Механизм токсического действия гидросульфид-аниона (HS^-) подобен цианиду (CN^-) и угарному газу (CO) и заключается в комплексовании атома меди в цитохроме А митохондрий, приводящему к его ингибированию. Результатом этого становится невозможность генерировать АТФ и накопление восстановителей в цепи переноса электронов в митохондриях. Избыток Fe^{2+} при воспалении приводит в действие белковый механизм острой фазы, который ограничивает поступление Fe в ткани и снижает его доступность для микроорганизмов, улавливает и транспортирует в макрофаги этот элемент. Данный механизм также связан с разрушением цитохромов, содержащих Fe. Патологические отклонения организма, вызванные повышением концентрации Fe^{2+} , при лечении онко-

логических больных составляют одну из наиболее часто встречающихся форм осложнений (28,4 % из 1364 контрольных измерений). Указанные интоксикации часто сопровождают развитие в организме воспалительного процесса, следовательно, появившиеся в моче ионы HS^- или Fe^{2+} становятся его маркерами. Таким образом, решение задачи разработки методики диагностики и лечения интоксикации организма ионами гидросульфида и двухвалентного железа позволит повысить эффективность клинического сопровождения пациентов. Данная проблема была рассмотрена нами в рамках исследования по созданию метода и системы мониторинга состояния водно-солевого обмена пациента в постоперационный период [1, 2].

Теоретические исследования

В основе возможности потенциометрического контроля лежат реакции твердокристаллического Ag_2S - и Pt-электродов в присутствии ионов HS^- или Fe^{2+} . Контроль мочи с помощью Ag_2S -электрода в присутствии сульфидрильных компонентов основан на электрохимических реакциях



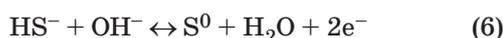
Электродные функции для этих реакций соответственно описываются уравнениями

$$\varphi_1 = -0,688 - 0,029 \lg[S^{2-}] \text{ [В];} \quad (3)$$

$$\varphi_2 = -0,282 - 0,029 \lg[HS^-] - 0,029 \text{pH} \text{ [В].} \quad (4)$$

Ag_2S -электрод является классическим электродом для определения концентрации сульфидных и гидросульфидных ионов, что определяется произведением растворимости Ag_2S (10^{-51}).

Контроль с помощью платинового электрода возможен благодаря окислительно-восстановительным системам, присутствующим в компартаментах человеческого организма. В частности, для описанного выше случая redox-система определяется электрохимическими уравнениями



которым соответствуют электродные функции

$$\varphi_3 = -0,480 - 0,029 \lg[S^{2-}] \text{ [В];} \quad (7)$$

$$\varphi_4 = -0,074 - 0,029 \lg[HS^-] - 0,029 \text{pH} \text{ [В].} \quad (8)$$

Результатом решения полученной системы уравнений является выражение, отражающее связь между потенциалами электродов:

$$E(Ag_2S) = -208 + E(Pt). \quad (9)$$

Отклонения от данной зависимости свидетельствуют о присутствии в биосубстрате других сильных восстановителей помимо ионов гидросульфида, прежде всего ионов Fe^{2+} . Таким образом, существует возможность построить, опираясь на зависимость (9), методику распознавания видов интоксикации.

В теории окредметрии [3, 4] известно, что обратимые органические окислительно-восстановительные системы проявляют одно общее свойство: их окислительный потенциал определенным образом зависит от pH. В результате исследования на большом статистическом массиве выявлена линейная зависимость для здорового организма:

$$E_{Pt} = 202,56 - 33,48 \text{pH}. \quad (10)$$

Поэтому физиологическое значение имеет не абсолютное значение электродного потенциала, а его отклонение от величины (10):

$$\Delta Pt = Pt_{\text{факт}} - (202,56 - 33,48 \text{pH}) \text{ [мВ]}. \quad (11)$$

Сопоставляя значения данной величины с показаниями Ag_2S -электрода, можно провести распознавание таких опасных патологий, как HS^- -интоксикация и интоксикация катионами Fe^{2+} .

Таким образом, при анализе результатов измерений при мониторинге больных с подозрением на воспалительный процесс следует оперировать не абсолютными значениями потенциалов, а значениями отклонений от зависимости (9):

$$\Delta pS = E_{Ag_2S, \text{факт}} - (-208 + Pt_{\text{факт}}) \text{ [мВ]}. \quad (12)$$

Если эта величина меньше нуля, то имеет место интоксикация организма ионами HS^- . При значениях потенциала Ag_2S больше -300 мВ патологии не наблюдается (концентрация HS^- в пределах нормы):

$$\begin{aligned} \Delta pS &= E_{Ag_2S, \text{измер}} - (-208 + E_{Pt, \text{измер}}) > \\ &> 0 \rightarrow Fe^{2+}\text{-интоксикация;} \end{aligned} \quad (13)$$

$$\begin{aligned} \Delta pS &= E_{Ag_2S, \text{измер}} - (-208 + E_{Pt, \text{измер}}) \leq \\ &\leq 0 \rightarrow HS^-\text{-интоксикация} \\ &\text{при } E_{Ag_2S, \text{измер}} < -300 \text{ мВ}. \end{aligned} \quad (14)$$

Присутствие в моче Fe^{2+} подтверждено качественной реакцией по методике Лурье [5]. Розовое окрашивание образца мочи наблюдается только после его подкисления HNO_3 , добавки H_2O_2 ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$) и NH_4NCS . Здесь уместно отметить, что содержание железа в моче очень мало — $0,7-5,7$ нмоль/сут ($0,04-0,3$ мкг) [6], и это количество не может быть уловлено обычными методами. Такая возможность контроля появляется только после приема железосодержащих препаратов или комплексообразователя, который способствует выведению железа с мочой.

Известно, что при изменении pH субстрата изменяется диссоциация FeS -протеиновых комплексов. При высоких значениях водородного показателя в контролируемой среде появляются OH^- и наблюдается денатурация белков, которую мы можем зафиксировать по появлению сульфидных ионов в моче с помощью Ag_2S -электрода. Поэтому основу эксперимента составляло титрование проб мочи с помощью раствора $NaOH$.

Анализ результатов экспериментальных исследований

Экспериментальные исследования проводились на базе городской больницы № 26 Санкт-Петербурга. Всего было обследовано 1884 чел., проанализировано 7785 проб мочи, из них 1242 измерения относятся к обследуемым, считающим себя здоровыми, 2432 измерения выполнены для пациентов с распространенными форма-

ми ракового заболевания, 120 зафиксировано для пациентов с летальным исходом. Для измерений были использованы следующие электроды:

- электрод pH-селективный: $E = 380 - 56,5pH$;
- Ag_2S -электрод: $E = -688 - 29lg[S^{-2}]$;
- Pt-электрод: $E_{Pt} = 201,8 - 33,4pH$;
- электрод сравнения ЭВЛ-1М1 (ЗИП, Гомель).

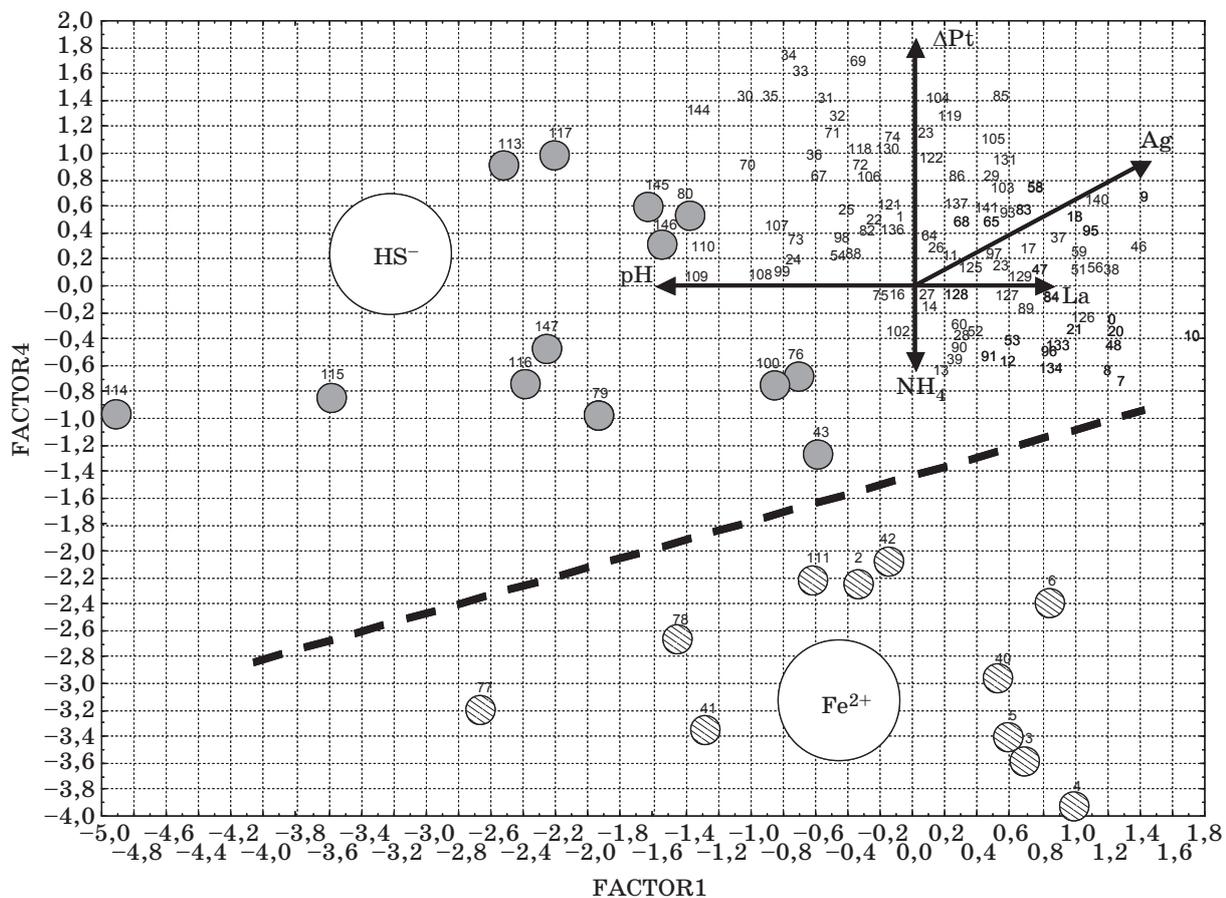
Для измерений использовались пробы мочи, параллельно велся учет данных анамнеза и характера проводимой терапии.

Классификация измерений была выполнена при помощи нейронной сети Коханена формата 37×4 . Для интерпретации результатов полученная топологическая карта была подвергнута факторному анализу. На рис. 1 представлена проекция полученного четырехмерного пространства на плоскость $F1-F4$, на которую также нанесены проекции векторов исходных параметров. Можно видеть, что нейроны, характеризующиеся наличием HS^{-} - или Fe^{2+} -интоксикации, группируются в две непересекающиеся области. Из рисунка также видно, что все нейроны с данными патологическими отклонениями лежат в области низких значений как для Ag_2S -электрода, так и для

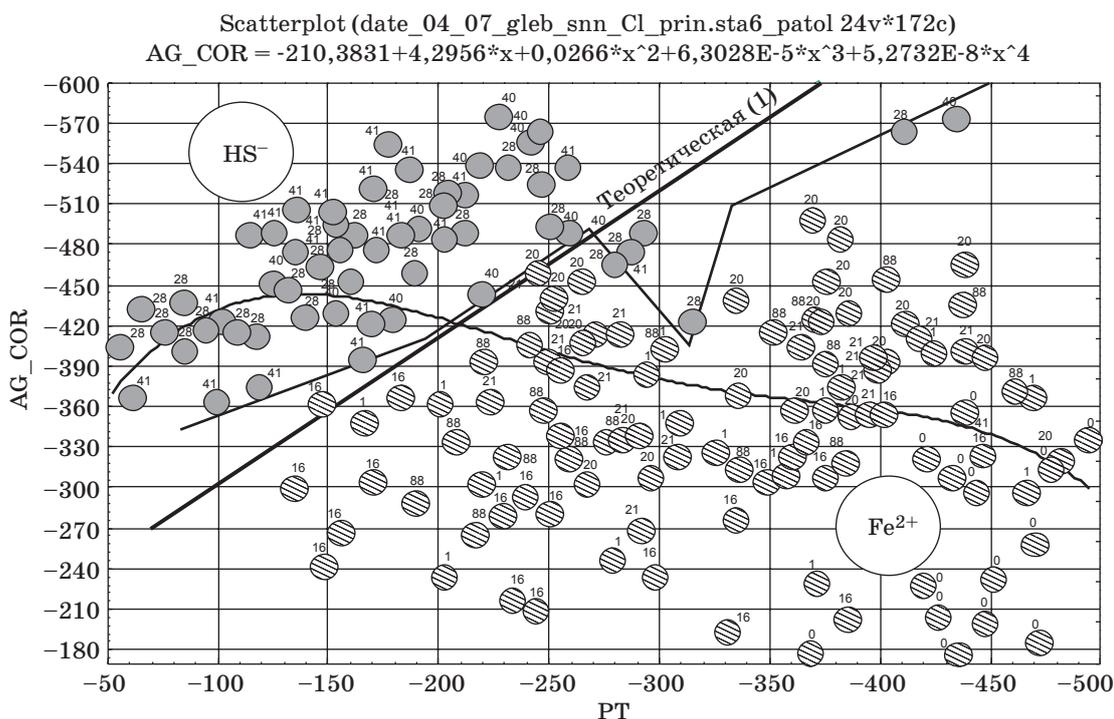
Pt-электрода. Разделительная линия, проведенная на рисунке, является весьма условной, поскольку, как показали наши дальнейшие исследования, имеется единство этиологии воспалительных процессов, и такой границы теоретически не существует.

Сходная картина была получена по результатам анализа экспериментального массива с помощью сети Коханена формата 20×5 с архитектурой СОКК 8:8-100:1. Нейроны 0, 1, 16, 20, 21, 88 отражают интоксикацию, связанную с катионами Fe^{2+} , а нейроны 17, 22, 28, 40, 41 – HS^{-} -интоксикацию. Совместное расположение этих нейронов на плоскости «Pt – Ag» представлено на рис. 2. На рисунке хорошо прослеживается разделение наблюдений теоретической линией по модели (9), хотя и отмечается некоторое отклонение в области высоких значений потенциалов электродов.

Исследование функциональных связей между выходной функцией ΔpS и входными параметрами Na, pH, Ag_2S выполнено с помощью ОРНС 3:3-495-2-1:1. Исследованный массив составил 987 наблюдений, непосредственно связанных с воспалительными процессами, диагностированными



■ Рис. 1. Проекция многофакторного пространства на плоскость $F1-F4$, отражающая расположение нейронов воспалительного процесса



■ **Рис. 2.** Характеристика Fe^{2+} - и HS^- -интоксикации по расположению нейронов на плоскости «Pt – Ag»

ми с помощью Pt-, Ag_2S -электродами и pH. Критерием сортировки исходного массива принято значение Pt-электрода < -50 мВ. Результаты модели представлены в табл. 1.

Результаты анализа чувствительности по входным параметрам даны в табл. 2, оценки регрессии — в табл. 3.

Представленная на рис. 3 поверхность отклика проявляет главные особенности развития интоксикации в ходе воспалительного процесса. В области ацидоза развивается Fe-интоксикация, в области алкалоза — HS^- -интоксикация. Снижение натриевого потенциала увеличивает вероятность развития воспалительного процесса типа Fe-интоксикации.

Результаты выполненных исследований позволили предложить алгоритм распознавания и лечения данной патологии (рис. 4), основанный на только что приведенных теоретических предположениях.

■ **Таблица 2.** Анализ чувствительности — 2 (date_HS_Fe_patologij_cor-50_St6.sta)

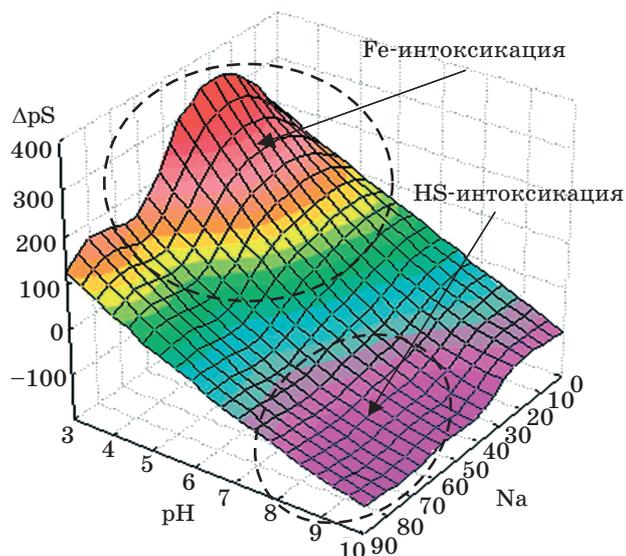
Характеристика	Na	pH	Ag_2S
Отношение	1,15	1,30	1,45
Ранг	3	2	1

■ **Таблица 3.** Регрессия (2) (date_HS_Fe_patologij_cor-50_St6.sta)

Характеристика	Значение
Среднее данных	60,60
Статистическое отклонение данных	150,11
Среднее ошибки	-0,70
Статистическое отклонение ошибки	104,75
Среднее абсолютной ошибки	71,71
Отношение статистического отклонения	0,70
Корреляция	0,72

■ **Таблица 1.** Подробные результаты моделей (date_HS_Fe_patologij_cor-50_St6.sta)

Архитектура	Производительность обучения	Контрольная производительность	Тестовая производительность	Ошибка обучения	Контрольная ошибка	Тестовая ошибка	Примечания	Входы	Скрытые (1)	Скрытые (2)
ОРНС 3:3-495-2-1:1	0,39	0,90	0,91	0,003	0,006	0,006		3	495	2



■ Рис. 3. Поверхность отклика модели интоксикации ОРНС 3:3-495-2-1:1



■ Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения интоксикаций организма ионами HS⁻ и Fe²⁺

В алгоритме учтена возможность протекания у пациента воспалительного процесса в форме HS-интоксикации либо интоксикации катионами Fe²⁺. Соответственно, проводится дифференциация этих двух состояний на основе значений параметра ΔpS с последующим уточнением окончательного диагноза. Если ΔpS < 0 и E_{Ag₂S} > -300, делается вывод об отсутствии у пациента патологии. Дополнительно учитывается присутствие факторов, способных оказать влияние на показания электродов: прием пациентом железосодержащих препаратов (в случае если ΔpS > 0) либо наличие у пациента цистита или цистэктомии (в случае если ΔpS < 0 и E_{Ag₂S} < -300).

Заключение

В результате выполненных исследований была предложена электрохимическая модель принятия решений по виду интоксикации организма ионами HS⁻ и Fe²⁺, основанная на реакции Pt- и Ag₂S-электродов в присутствии сульфидрильных соединений. Достоверность предложенной модели была подтверждена экспериментально. На основе модели был разработан алгоритм распознавания интоксикаций, учитывающий возможность наличия у пациента сопутствующих патологий и содержащий рекомендации по возможным способам их лечения. Предложенные модель принятия решений и алгоритм распознавания интоксикаций позволяют повысить эффективность послеоперационного сопровождения пациентов.

Литература

1. Машевский Г. А. Исследование влияния ионов фторида и фосфата на состояние организма человека с помощью LaF₃-электрода // Биомедицинская радиоэлектроника. 2010. № 11. С. 69–73.
2. Машевский Г. А., Юлдашев З. М. Оценка энергетического потенциала организма человека по данным ионометрии мочи // Биомедицинская радиоэлектроника. 2009. № 11. С. 40–44.
3. Михаэлис Л. Окислительно-восстановительные потенциалы и их физиологическое значение. — М.: ОНТИ. Гл. ред. хим. лит., 1936. — 284 с.
4. Никольский Б. П., Пальчевский В. В., Пенжин А. А. и др. Оксредметрия. — Л.: Химия, 1975. — 304 с.
5. Лурье Ю. Ю. Унифицированные методы анализа вод. — М.: Химия, 1973. — 376 с.
6. Анализы. Полный справочник. — М.: Эксмо, 2008. — 767 с.