

КОМП'ЮТЕРНІ ЗАСОБИ, МЕРЕЖІ ТА СИСТЕМИ

Ранняя диагностика заболеваний – одна из важнейших задач и проблем охраны здоровья человека. Использование устройства типа «электронный язык» в медицинской практике позволяет автоматически распознавать вещества в водных растворах, содержащих небольшие концентрации калия, кальция, натрия, путем подбора сенсорных элементов и разработки программного обеспечения для экспертной оценки информационных сигналов на основе выделенных признаков.

© С.И. Лукаш, З.В. Веткина, 2005

УДК 681.3: 591.3

С.И. ЛУКАШ, З.В. ВЕТКИНА

«ЭЛЕКТРОННЫЙ ЯЗЫК» ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Введение. Проблемы диагностики состояния здоровья человека и контроль биохимических показателей по возможности неинвазивными методами являются весьма актуальными в настоящее время.

Главные элементы, необходимые живым организмам, и выполняемые ими функции приведены в табл. 1 [1].

Серьезные своими последствиями состояния электролитного дисбаланса (гипер-, гипонатриемия – натриурия, калиемия – калиурия, кальциемия – кальциурия и др.) и заболевания (диабетическая кома, почечная недостаточность, тяжелые аритмии, острые отравления и пр), которые сопровождаются в разной степени определенными электролитными нарушениями в крови, моче и прочих выделениях требуют срочной и эффективной коррекции. Здесь важна не только своевременная точная полная диагностика и коррекция электролитных нарушений, но и возможность динамического наблюдения за результатом лечения. Поэтому доступные неинвазивные методы определения основных электролитов натрия, калия, кальция, магния, фосфора в крови, моче, слюне и других выделениях особенно важны как для диагностики, так и для успеха лечения [2, 3].

Рекомендуемый ВОЗ обязательный индивидуальный подход в назначении многих фармакологических средств (мочегонных, антиаритмических, гипотензивных, адреноблокаторов и др.) для полного эффекта и минимальных побочных осложнений также невозможен без данных об электролитном балансе организма.

ТАБЛИЦА 1

Элемент	Символ	Функция
Азот	N	Структурный компонент белков и нуклеиновых кислот
Фосфор	P	Структурный компонент нуклеиновых кислот, фосфолипидов и костной ткани
Калий	K	Главный растворенный компонент животных клеток
Сера	S	Структурный компонент многих белков
Кальций	Ca	Регулирует проницаемость клеточных мембран; структурный компонент костной ткани
Магний	Mg	Структурный компонент; необходим для нормального функционирования многих ферментов
Железо	Fe	Структурный компонент гемоглобина и многих ферментов
Натрий	Na	Главный растворенный компонент внеклеточных жидкостей

Особенно важное значение имеют препараты кальция в патологических случаях, вызванных нарушением баланса кальция в крови. Острая кальциевая недостаточность выражается в форме паратиреопривной тетании, спазмофилии, хроническая – в форме рахита или остеомаляции. Причиной таких нарушений может быть и нарушение всасывания кальция, например, авитаминоз D. Гипокальциемия – при удалении или связывании кальция.

Инсулиновая гипогликемия связана с гипокалиемией. Калиевая интоксикация (гиперкалиемия) возникает вследствие понижения почечного выведения калия и усиление тканевого распада.

У пострадавших от ожогов людей нарушается баланс веществ. Необходимо провести полный клинический анализ крови, чтобы выяснить биохимические показатели крови и содержание в ней электролитов. Эта оценка должна быть выполнена немедленно после взятия крови на анализ в приемном отделении.

Можно перечислить множество других заболеваний, связанных с нарушением соотношения между жизненно важными катионами в организме человека. Формула Леба [4] иллюстрирует необходимость поддержания определенного соотношения между катионами натрия, калия, кальция и магния: $([Na]+[K])/([Ca]+[Mg])$.

Аппаратура и методы. Проблема контроля может быть частично решена путем применения портативных приборов экспресс-анализа состава выделений человека. Наиболее доступны пот, слюна и моча человека.

Пот и слюна – продукты секреции соответствующих желез, содержат 98–99 % воды и являются электролитом [5]. В основном железы выводят хлориды, сульфаты и фосфаты натрия, кальция, железа, кобальта, олова, магния, меди и другие соли щелочных металлов (преобладает NaCl – около 0,3 %). Среднее содержание в поте Na – 58,4 мг-экв = 134 мг %, K – 10 мг-экв = 39 мг %, Cl – 45,4 мг-экв = 161 мг % . У некоторых людей с потом усиленно выделяются хлориды, что может привести к недостатку NaCl в организме.

Химический состав пота и соотношение его компонентов зависят от степени потовыделения организма, интенсивности обмена веществ, здоровья человека, его эмоционального и физического состояния. В табл. 2 [5] приведены неорганические и органические соединения и их примерное количество в выделяемом поте.

ТАБЛИЦА 2

Неорганические компоненты	Количество, мг	Азотсодержащие соединения, мг	Количество, мг
Хлор	36 – 995	Общий азот	66 – 108
Натрий	17 – 400	Небелковый азот	17 – 196
Калий	7 – 400	Азот аминокислот	1 – 10,2
Кальций	0,3 – 11,8	Азот аммиака	1 – 35
Магний	0,02 – 4,5	Азот мочевины	7,5 – 128,0
Фосфор	Следы – 7,37	Азот мочевой кислоты	0,2 – 1,2
Йод	0,0007– 0,00095	Азот креатинина	0,11 – 8,6
Медь	0,006		
Марганец	0,006		
Железо	0,024 – 0,064		

Катионы представлены Na, K, Ca, Mg.

Слюна различных желез по составу неодинакова. Состав слюны меняется при ряде общих заболеваний. При почечных страданиях (нефритах), сопровождающихся уреимией, в слюне в несколько раз возрастает количество остаточного и общего азота, чем можно пользоваться с диагностической целью; при нефрозах нет такого повышения азота. Уровень азота в слюне увеличивается при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При гипертонической болезни и при алиментарной дистрофии в слюне снижается K/Na-коэффициент, что позволяет предположить изменение активности коры надпочечника. При мозговом инсульте железы на стороне кровоизлияния продуцируют слюну с повышенным количеством белка и уменьшенным pH (показатель кислотности) по сравнению с железами противоположной инсульту стороны.

Таким образом, задача заключается в выяснении возможности обнаружения в выделениях человека, идентификации и определении концентрации калия, кальция, натрия неинвазивными аппаратными методами [6, 7].

Один из способов определения ионов в электролите разработан на основе уравнения Нернста для тока в электролитах [8, 9]. Зависимость потенциала от концентрации ионов окислителя и восстановителя для реакции $aA + bB = dD + eE$ имеет вид [4]

$$E = E_o + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[A]^a [B]^b}{[D]^d [E]^e},$$

где E – окислительно-восстановительный потенциал; E_o – нормальный окислительно-восстановительный потенциал; a, b, d, e – стехиометрические коэффициенты уравнения реакции; $[A], [B], [D], [E]$ – концентрации ионов, моль/л; n – число принимаемых или отдаваемых ионом электроном; R – универсальная газовая постоянная, 8,314 Дж/(моль·град); F – число Фарадея, 96500 Кл; T – абсолютная температура, К.

Величина окислительно-восстановительного потенциала зависит от температуры, давления и концентрации ионов, присутствующих в растворе.

Электродный потенциал измеряется или пересчитывается относительно стандартного водородного электрода (СВЭ): платинированная платина, погруженная в раствор кислоты концентрации 1 моль/л, насыщенная водородом при давлении $P = 101$ кПа и $T = 298,15$ К. Потенциал СВЭ условно принят равным нулю.

Электрохимические методы измерения потенциала на границе электрод-раствор широко используются как для аналитического контроля, так и для исследования электрохимических процессов.

В средах сложного, химически недостаточно определенного состава окислительный потенциал имеет значение физико-химического или диагностического параметра, величина которого в значительной степени определяет течение процессов, идущих в среде или в организме пациента. Изменение величины окислительного потенциала, например в бактериальной культуре, может вызвать изменение направления биохимических процессов, активности работы ферментативной системы. Возможность функционирования фермента в качестве катализатора окислительно-восстановительной реакции требует определенного оптимума окислительного потенциала среды.

Измеряя и рассматривая в комплексе значения потенциалов, характерные именно для данного состава электролита и выбранных электродов, можно произвести его идентификацию и дать определенные заключения по особенностям, если предварительно на эталонных пробах было проведено обучение применяемой экспертной системы.

Для измерений использовали подключенный к компьютеру интерфейс с 12-разрядным АЦП и программное обеспечение, которые были предоставлены фирмой «Jenasensoric» [10].

Внешний вид устройства показан на рис. 1. Прибор позволяет одновременно регистрировать сигналы от 8 электродов, оцифровывать их и записывать на жёсткий диск ПК в виде текстового файла или после обработки по заложенной модели выводить данные в виде графика. Подключение к ПК осуществляется через СОМ-порт.

Устройство используемой конфигурации работает в качестве исследовательской системы. Его модификации позволяют потребителю иметь портативные приборы для конкретных узких задач.

Программное обеспечение работает в среде Windows-98/2000/XP.

Возможности программного обеспечения:

- получение данных от АЦП и запись на диск данных со всех каналов одновременно;
- выбор количества каналов, коэффициентов усиления и других параметров записи;
- возможность формирования сигналов метки;
- автоматическое отключение при завершении записи;
- автоматический выбор диапазона шкалы по осям X и Y;
- изменение параметров вывода данных для каждого канала в отдельности или для группы каналов (чувствительность, фильтры, последовательность каналов на экране или комбинация в одном из окон данных разных двух каналов);
- вывод на экран горизонтальной и вертикальной масштабной сетки;
- обработка данных по заложенной физической и математической моделям;
- вывод на экран номеров всех каналов.

В ПК осуществляется визуализация регистрируемых параметров, формирование базы данных, статистическая обработка информации, текстовое и графическое документирование.

Сенсорными элементами являются электроды из металлов, расположенных в электрохимическом ряду напряжений по обе стороны от водорода, нормальный потенциал которого равен нулю.

При изготовлении сенсоров в качестве индикаторных электродов использовали металлы: In, Al, Pd, Cu, Mo, Fe, Pt, Sn, Ag, Zn.

Электродом сравнения служил молибденовый сенсор, потенциал которого близок к водородному. Прибор при изготовлении проверялся по эталонному стандартному хлоросеребряному электроду в качестве электрода сравнения.

Из стандартных препаратов (Calcium chloride – 10 %; Natrium chloride – 0,9 % – производство предприятия Украины; панангин, в 10 мл содержится 400 мг аспарагината магния ($Mg^{++} = 33,7$ мг), 452 аспарагината калия ($K^+ = 103,3$ мг) – производство предприятия Венгрии) были приготовлены растворы разной концентрации. Концентрация неразведенного панангина была принята за 1. Предварительно прибор был прокалирован на растворах различной концентрации исследуемых веществ.

В процессе эксперимента температура, давление, влажность окружающей среды, концентрация растворов поддерживались постоянными. Методика эксперимента состояла в последовательном измерении референсной жидкости (дистиллированная вода) и аналита. Сигналы от сенсоров по 8 каналам проходили предварительную обработку и отображались на экране монитора.

Результаты. Для выяснения надежности и воспроизводимости результата проведен анализ многочисленных данных на одном и том же анализе, который показал, что все результаты являются выборкой из генеральной совокупности, характеризующейся нормальным распределением.

При обработке данных рассчитывали относительные изменения величин, которые были использованы в качестве информационных сигналов для после-

дующей экспертной оценки. На нижеприведенных графиках по шкале У отложены величины в относительных единицах (рис. 2).

Для выяснения возможности распознавания компонентов были приготовлены смешанные водные растворы: P-p 1: K(0.5) + Na(0.45%); P-p 2: Na(0.9%) + Ca(10.0%); P-p 3: K(0.5) + Na(0.6%); P-p 4: K(0.5) + Ca(5.0%). Здесь название в виде аббревиатуры приведено условно по названию первого компонента, в растворах также присутствует ион хлора.

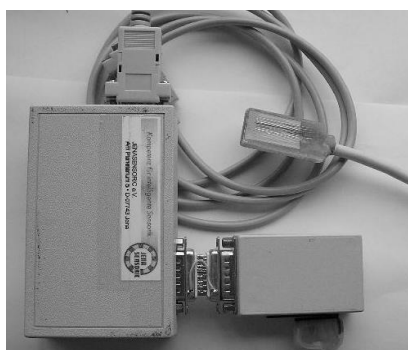


РИС. 1. Общий вид оборудования: блок сенсоров и блок первичной обработки сигналов

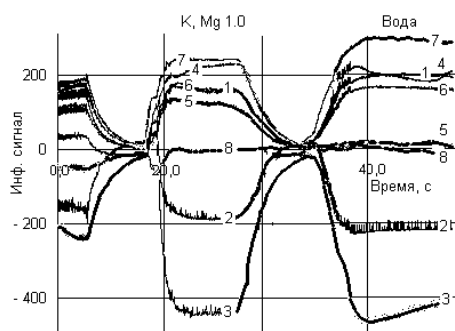


РИС. 2. Вид сигналов от 8 сенсоров для аналита и референсной жидкости (цифрами обозначены номера сенсоров устройства)

На рис. 2 показаны последовательные измерения во времени сигналов от каждого из сенсоров для аналита (панангинат) и воды. Такая временная характеристика позволяет также сделать выводы о динамике происходящих процессов в системе электрод-электролит, о времени установления стационарного состояния.

На рис. 3 показан отклик четырех сенсоров на чистую аналитическую пробу в виде разведения до указанной концентрации и на раствор, приготовленный из этих же веществ. Все перечисленные сенсоры в опытах 1–6 имеют чувствительность к исследуемым ионам. Так, действие панангината и хлоридов натрия и кальция на сенсоры 2, 6 и 7 имеет разнознаковый характер по выбранной шкале. На сенсоре 5 хлориды натрия и кальция имеют отрицательное значение.

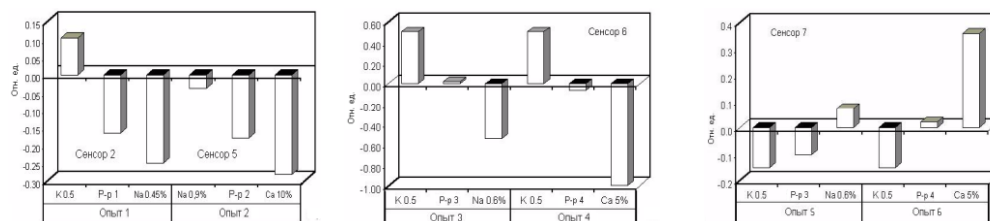


РИС. 3. Отклик сенсоров 2, 5, 6 и 7

В работе [11] на примерах измерения запахов было показано, что для мультисенсорных систем можно сформировать пространство признаков, которые позволяют с достаточной вероятностью проводить распознавание.

Очевидно, что выборку данных в опытах с компонентами можно считать обучающей, а значения – признаками, которые закладываются в программное обеспечение экспертной системы. Полагая, что зависимость информационного сигнала для узкого диапазона изменения концентраций вблизи указанных можно представить линейным уравнением, то такое представление с определенной достоверностью может быть положено в основу экспертной оценки [12].

Экзамен устройства по реакции на смеси компонентов (растворы 1–4) показал, что отклик имеет промежуточное значение по сравнению с одиночными компонентами. В табл. 3 приведены значения относительного отклонения сигналов для конкретных сенсоров и растворов. Для сенсоров 5 и 6 для двух растворов отклонение от рассчитанного по линейной модели значения не превысило 10 %.

ТАБЛИЦА 3

Сенсоры	P-p 1	P-p 2	P-p 3	P-p 4
2	38 %			
5		7 %		
6			8 %	38 %
7			40 %	65 %

Данные табл. 3 свидетельствуют о неселективности или слабой селективности и перекрестной чувствительности задействованных сенсоров.

Выводы. Эксперимент показал, что в устройстве типа «электронный язык» возможно автоматическое распознавание веществ в водных растворах, содержащих небольшие концентрации калия, кальция, натрия, путем оптимального выбора сенсорных элементов и разработки программного обеспечения для экспертной оценки информационных сигналов на основе выделенных признаков.

Подобный прибор может быть адаптирован к конкретной задаче и использован во многих областях народного хозяйства.

Работа выполнена при поддержке фирмы «Jenasensoric». Авторы выражают благодарность Dr. Ahlers, Dr. Reish, W. Ring, D. Shulz, D. Fritze за оказанную помощь.

1. Риклефс Р. Основы общей экологии: Пер.с англ. – М.: Мир, 1979. – 424 с.
2. Хегглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. – М.: Мир, 1961. – 794 с.
3. Справочник по функциональной диагностике / Под ред. акад. И.А. Кассирского. – М.: Медицина, 1970. – 848 с.
4. Вилли К., Детье В. Биология. – М., 1974. – 820 с.

5. *Большая медицинская энциклопедия* / Гл. ред. А.Н. Бакулев. – ГНИ «Советская энциклопедия», 1962. – 26. – 1255 с.
6. *Микрокомпьютерные медицинские системы* / Под ред. У. Томпкинса и Дж. Уэбстера. – М.: Мир, 1983. – 541 с.
7. *Фрайфелдер Д.* Физическая биохимия. – М.: Мир, 1980. – 582 с.
8. *Барковский В.Ф., Горелик С.М., Городенцева Т.Б.* Физико-химические методы анализа. – М.: Высш. шк., 1972. – 344 с.
9. *Шарло Г.* Методы аналитической химии. – М.: Химия, 1969. – 1204 с.
10. *Ring W., Shulz D.* Früherkennung des diabetes. – Jena, 2004. – 82 p.
11. *Алерс Х., Гладун В., Лукаш Л., Лукаш С.* Принципы формирования пространства признаков для задачи распознавания газов в атмосфере при помощи программного обеспечения «Confog» // Искусственный интеллект. – 1999. – № 2. – С. 386–391.
12. *Лукаш С.І., Перетяцько В.Ю.* Компьютерная система определения ацетона в воздухе дыхания // Комп'ютерні засоби, мережі та системи. – К.: Ін-т кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України, 2004. – № 3. – С. 50–56.

Получено 20.08.2005