

Рубльов Б.В.¹, Шкуліпа О.В.¹, Проданчук М.Г.², Шейман Б.С.³,
Осадча О.І.⁴

ПРОЯВИ ЕНДОТОКСЕМІЇ ТА МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ РОЗПІЗНАВАННЯ ЕтіОПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЧИННИКА ЗАХВОРЮВАННЯ

¹Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,

²Інститут екологієни і токсикології ім. Л.І.Медведя МОЗ України,

³Національна дитяча спеціалізована лікарня "Охматдит"
МОЗ України,

⁴Інститут гематології і трансфузіології АМН України

Відомо, що перебіг більшості з відомих на сучасному етапі захворювань супроводжується розвитком токсемії (накопичення у кров'яному руслі автоагресивних речовин ендо- або екзогенного походження, характерною ознакою яких є наявність в них пошкоджуючої активності щодо біологічних мішеней організму). Токсемія обумовлює формування процесу токсикозу, клінічною маніфестацією якого є інтоксикаційний синдром. Про негативний вплив токсикозу на перебіг та вихід захворювання в медичній літературі існує багато повідомлень. Саме тому лікувальні заходи, що скеровані на протидію пошкоджуючій активності токсинів, увійшли до різних лікувальних протоколів багатьох хвороб, та отримали назву "заходи детоксикаційної терапії", а розробка нових ефективних технологій детоксикації (знешкодження токсинів) є актуальним завданням сучасної медицини.

Досягнення науки за останнє десятиріччя в галузі токсикогеноміки, імуногенетики та токсикопротеоміки дозволяють розглянути алгоритм формування і реалізації токсикозу як послідовне виникнення ряду взаємозалежних процесів від етапу проникнення етіологічного чинника (безпосередня причина захворювання) в організм людини, експресії генів (токсикогеноміка) з наступним синтезом та накопиченням біологічно активних речовин у кров'яному руслі (транскриптоміка), зміни у білках крові з утво-

ренням токсичних протеомів (токсинів) аж до пошкодження біологічної мішені організму, порушення функціонального стану органу або системи у вигляді метаболічних змін (токсикометабоніка).

Широкому медичному загалу добре відомі етіологічні чинники, які існують в оточуючому людину середовищі, та, за певних умов, можуть виступати в ролі збудників різних захворювань. Серед них бактерії, віруси, паразити, хімічні речовини тощо. Саме вони стають причиною виникнення змін у генах людини, що в наступному реалізується у вигляді захворювання (пошкодження органів та систем) з накопиченням у кров'яному руслі токсичних протеомів (токсинів), виникненням токсикозу [1].

Ми зробили гіпотетичне припущення: існування взаємозв'язків між етіологічним чинником захворювання, експресією генів, токсичними протеомами крові (токсинами) та метаболічними змінами в ушкоджених органах та системах повинно віддзеркалюватися на характеристиках токсинів, зокрема на їх пошкоджуючій активності, розмірах часток і молекул, місцях їх переважного накопичення у кров'яному руслі (альбумінах, глобулінах, клітинних мембранах або у вільній циркуляції). Виходячи з зазначеного вище, ми припустили, що характеристики токсинів, повинні мати специфічні відмінності, притаманні для кожного з етіологічних чин-

ників, який викликав їх утворення. А визначення специфічних властивостей токсичних протеомів повинно привести до підвищення ефективності заходів діагностики з верифікації етіологічного чинника захворювання, оперативного призначення етіотропної терапії, що обов'язково віддзеркалиться на ефективності лікування пацієнта в цілому. Саме визначенню специфічних відмінностей у параметрах ендоотоксемії, що виникає в хворих, та їх значущості у встановленні етіопатогенетичної причини захворювання й була присвячена наукова робота.

Метою наукової роботи є вивчення функцій прогнозування шляхом побудови математичної моделі на основі оцінки дискримінант для визначення етіопатогенетичного чинника токсемії у пацієнтів з різними захворюваннями.

Матеріали та методи дослідження. Для побудови математичної моделі були використані токсикометричні характеристики ендоотоксемії, яка супроводжувала перебіг різних захворювань у 548 пацієнтів. З них, у 500 випадках (основна група) за допомогою традиційних загальноновизнаних методів дослідження було встановлено етіопатогенетичні чинники ендоотоксемії: аномалії печінки — 34; аномалії нирок — 30; автоімунні/автоалергічні реакції — 158; бактеріальні збудники — 114; вірусні/паразитарні збудники — 85; деструкція тканин різного походження — 19; локальні гіперпластичні процеси в тканинах (новоутворення) — 14; системні запальні реакції (SIRS) — 23; отрути екзогенного походження — 23. Контрольну групу становили 48 пацієнтів, в яких не були встановлені етіопатогенетичні чинники виникнення ендоотоксикозу.

Суттю задачі побудови математичної моделі було для заданих параметрів токсемії у хворого $x=(x_1, \dots, x_n)$ визначити етіопатогенетичний фактор, який є безпосередньою причиною виникнення токсемії (хвороби) у пацієнта. В роботі були використані позначення: g -кількість класів етіопатогенетичних чинників; p — число дискримінантних змінних; n_k — кількість спостережень в k — тій етіології; n — загальна кількість спостережень; x_{ikm} — величина змінної для m -го

спостереження в k -тій етіології; x_{ik} — середня величина змінної i в k -тій етіології.

Опис математичної моделі. Модель складається з незалежних підбібліотек, які враховують індивідуальні (характерні для кожного етіопатогенетичного чинника ендотоксемії) особливості наступних параметрів токсемії (рис. 1):

- етіопатогенетичний чинник ("Етіологія")
- пошкоджуючий потенціал ендотоксинів, що накопичувалися в цільній плазмі, і реакції, які демонстрували антитоксичні адаптаційні системи цільної плазми по відношенню до цих ендотоксинів (компенсація — "Плазма комп.", декомпенсація — "Плазма декомп.");
- пошкоджуючий потенціал ендотоксинів, що накопичувалися на глобулінових білках плазми крові, і реакції, які демонстрували антитоксичні адаптаційні системи глобулінових білків по відношенню до цих ендотоксинів (компенсація — "Глобуліни комп.", декомпенсація — "Глобуліни декомп.");
- пошкоджуючий потенціал ендотоксинів, що накопичувалися на альбумінових білках плазми крові, і реакції, які демонстрували антитоксичні адаптаційні системи альбумінових білків по відношенню до цих ендотоксинів (компенсація — "Альбуміни комп.", декомпенсація — "Альбуміни декомп.");
- токсиннесуча фракція плазми крові, де відбувалося переважне накопичення ендотоксинів у кров'яному руслі ("Альбумінова", "Глобулінова", "Вільноциркулююча");
- пошкоджуючі потенціали (цитолітична та аутоімунна активність) ендотоксинів ("Ендотоксини (С)") з різними токсикометричними характеристиками, що були синтезовані етіопатогенетичними чинниками (розміри часток/молекул "10-200 нм", ">200 нм", "<10 нм");
- пошкоджуючі потенціали (цитолітична та аутоімунна активність) ендотоксинів ("Ендотоксини (Р)") з різними токсикометричними характеристиками, що безпосередньо реалізували ушкодження біологічної мішені в організмі (розміри часток/мо-

лекул "10-200 нм", ">200 нм", "<10 нм").

Ідея побудови математичної мо-

наступному здійснювали перевірку нормальності розподілу даних за допомогою критерію Колмогорова [3].

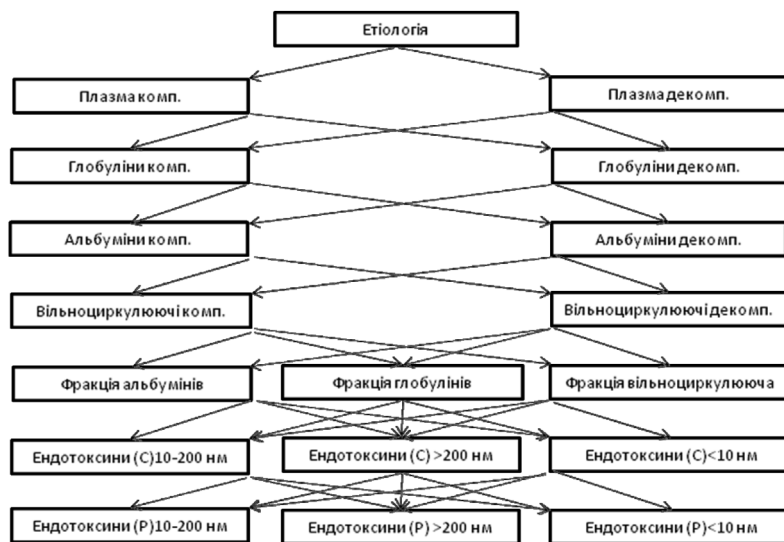


Рис. 1 Структура бібліотеки та математичної моделі дослідження

делі дослідження полягає в тому, що на кожному рівні її структури парно порівнюються однотипні параметри токсемії різного етіопатогенетичного походження та знаходяться дискримінантні функції, за допомогою яких саме й розділяються етіопатогенетичні чинники [2].

Для визначення невідомого етіопатогенетичного чинника токсемії $x = (x_1, \dots, x_n)$, значення підставляється у визначенні дискримінантні функції. Кожен параметр ендотоксемії у хворого (що досліджується) з невідомим етіопатогенетичним чинником, у процесі порівняльного аналізу з таким у бібліотеках з відомими етіопатогенетичними чинниками ендотоксемії, буде віднесено до бібліотеки, значення дискримінантної функції в якій виявляється найбільшим. Отриманому параметру ендотоксемії присвоюється 1 бал. Після проходження всіх бібліотек, за найбільшою кількістю балів (сума балів усіх параметрів токсемії у хворого, що були визначені у бібліотеках), буде встановлено етіопатогенетичний чинник ендотоксемії (захворювання) у хворого.

Алгоритм розпізнавання етіопатогенетичного чинника токсемії за допомогою дискримінантного аналізу. На першому етапі дослідження проводили кореляційний аналіз для визначення тих параметрів токсемії з R^n , $n=29$, які роблять найбільший внесок у розділення тих чи інших етіопатогенетичних чинників. У

Після отримання результатів нормальності розподілу даних нами було використано метод дискримінантного аналізу [4, 5].

Основною метою дискримінантного аналізу є знаходження такої лінійної комбінації змінних (дискримінантних змінних), яка б оптимально розділила етіопатогенетичні чинники токсемії, що досліджуються.

Лінійна функція $d_{km} = \beta_0 + \beta_1 x_{1km} + \dots + \beta_p x_{pkm}$, де $m=1, \dots, n$; $k=1, \dots, g$ називається канонічною дискримінантною функцією з невідомими коефіцієнтами β_i (де x_{ikm} — значення дискримінантної змінної для x_i , m -го об'єкта в групі k).

З геометричної точки зору дискримінантні функції визначають гіперповерхню в p -вимірному просторі. У випадку $p=2$ гіперповерхня фактично являє собою пряму.

Коефіцієнти β_i першої канонічної дискримінантної функції вибираються таким чином, щоб центроїди різних груп якомога більше відрізнялись один від одного. Коефіцієнти другої функції вибираються аналогічно, але з додатковою умовою, щоб значення другої функції були некорельовані із значенням першої. Аналогічним чином визначаються й інші функції. Зазначене вище обумовлює те, що будь-яка канонічна дискримінантна функція d_g має нульову міжгрупову кореляцію з d_1, \dots, d_{g-1} . Якщо кількість етіопатогенетичних чинників (класів) дорівнює g , то число ка-

Дискримінантні функції з рівнем значущості $p=0.05$ в етіопатогенетичних класах "Аномалії нирок" та "Аномалії печінки"

| Дискримінантні змінні | Аномалії печінки | Аномалії нирок |
|-----------------------|------------------|-----------------|
| АРОЛ-Г | 0,9031 | 0,6573 |
| АРОЛ-П | 0,3204 | 0,0668 |
| АРОЛ-С (10-200) | 0,0840 | 0,2881 |
| АРОЛ-А | 0,0390 | -0,1426 |
| КрГл | 0,1521 | 0,0369 |
| ЦАЛ-Г | 0,3984 | 0,5714 |
| АРОЛ-А (<10) | 0,1748 | 0,2885 |
| НСТ-Г інд. | 0,8516 | 1,8490 |
| ЦАЛ-А (10-200) | 0,1215 | 0,2555 |
| Constant | -71,5163 | -61,9172 |

Примітка (тут та надалі):

1. Автоімунна активність глобулінів — АРОЛ-Г.
2. Автоімунна активність плазми — АРОЛ-П.
3. Автоімунна активність вільноциркулюючих токсинів (10-200 нм) — АРОЛ-С (10-200).
4. Автоімунна активність альбумінів — АРОЛ-А.
5. Рівні кріолабільних глобулінів — КрГл.
6. Цитолітична активність глобулінів — ЦАЛ-Г.
7. Автоімунна активність альбумін-асоційованих токсинів (<10 нм) — АРОЛ-А (<10).
8. Рівні індукованого НСТ-тесту гранулоцитів — НСТ-Г інд.
9. Цитолітична активність альбумін-асоційованих токсинів (10-200 нм) — ЦАЛ-А (10-200).

Таблиця 2

Класифікація параметрів токсемії у хворого з етіопатогенетичним чинником токсемії "Аномалії нирок"

| НСТ-Г інд. | АРОЛ-П | АРОЛ-Г | АРОЛ-А | АРОЛ-А | АРОЛ-А (<10) | ЦАЛ-Г | ЦАЛ-А (10-200) | КрГл |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------------|-------|----------------|------|
| 7 | 47 | 49 | 37 | 56 | 20 | 55,4 | 30,4 | 50 |

двох етіопатогенетичних класів токсемії: g_l та g_a , $l=1, \dots, 9$; $f=1, \dots, 9$.

Приклад знаходження дискримінантних функцій з рівнем значущості та визначення приналежності етіопатогенетичного чинника токсемії до класу "Аномалії нирок" або "Аномалії печінки":

Перший крок — визначення дискримінантних функцій (табл. 1).

Після визначення дискримінантних функцій проводимо побудову дискримінантних розподільчих функцій наступним чином:

$$d_{1l} = b_{k0} + b_{k1}x_{i1} + \dots + b_{kp}x_{ip}; = -71,52 + 0,90*x_{i1} + 0,32*x_{i2} + 0,08*x_{i3} + 0,04*x_{i4} + 0,15*x_{i5} + 0,39*x_{i6} + 0,17*x_{i7} + 0,85*x_{i8} + 0,12*x_{i9}$$

$$d_{2l} = -61,92 + 0,66*x_{i1} + 0,07*x_{i2} + 0,29*x_{i3} - 0,14*x_{i4} + 0,04*x_{i5} + 0,57*x_{i6} + 0,29*x_{i7} + 1,85*x_{i8} + 0,26*x_{i9}$$

Другий крок — встановлені дискримінантні функції використовуємо для визначення приналежності ток-

семії у хворого (що досліджується) до одного з етіопатогенетичних класів.

Приклад (табл. 2):

Відповідно до отриманих даних вираховуємо значення дискримінантних функцій:

$$d_1 = b_{10} + b_{11}x_{i1} + \dots + b_{1p}x_{ip} = 36,769246$$

$$d_2 = b_{20} + b_{21}x_{i1} + \dots + b_{2p}x_{ip} = 44,26615$$

Здійснення першого та другого кроків досліджень дозволяє встановити етіопатогенетичний чинник токсемії у хворого — "Аномалії нирок".

Третій крок — здійснення перевірки встановлених дискримінантних функцій, для чого ми використали класифікаційну матрицю. Тобто застосували дискримінантні функції до тих даних, за якими вони були побудовані (табл. 3).

Четвертий крок — проводиться парне порівняння параметрів токсемії при різних етіопатогенетичних чинниках залежно від їх особливостей, тобто поділ на підбібліотеки (рис. 2):

нонічних дискримінантних функції буде $g-l$. Проте використання канонічної дискримінантної функції, через складності у проведенні обчислень, не завжди є зручним. Саме тому ми в подальшому використали прості класифікуючі функції. Функції, що визначаються співвідношенням (1), називаються простими класифікуючими функціями тому, що вони припускають рівність коваріаційних матриць і не потребують інших властивостей.

$d_{ik} = b_{k0} + b_{k1}x_{i1} + \dots + b_{kp}x_{ip} + \ln q_k; (1)$
де $k=1, \dots, g$; $b_k = (b_{k1}, \dots, b_{kp})$ і b_{k0} коефіцієнти k -тої класифікуючої функції i -го об'єкту;

$b_k = x_k^{-1} \hat{\Sigma}$, де $\hat{\Sigma}$ — коваріаційна матриця, $\bar{x}_k = (x_{k1}, \dots, x_{kp})$, $k=1, \dots, g$

$$b_{k0} = 1/2 * x_k \hat{\Sigma}^{-1} \bar{x}_k; k=1, \dots, g.$$

Коефіцієнти b_{ki} в даному випадку інтерпретуються як параметри, що характеризують нахил гіперплощини з координатними осями, а b_{k0} називається порогом і відповідає відстані від гіперплощини до початку координат.

При використанні простих класифікуючих функцій $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ буде відноситися до етіопатогенетичного класу, в якому значення виявиться більшим.

Важливим етапом дискримінантного аналізу є встановлення змінних, які входять в дискримінантну функцію. В нашому дослідженні ми використовували метод покрокового дискримінантного аналізу, в якому змінні вводяться послідовно, виходячи із їхньої здатності розділяти дискримінантні етіопатогенетичні класи. Тобто при покроковому аналізі з "включенням" змінних, на кожному кроці переглядаються всі змінні і встановлюється одна з них, яка робить найбільший внесок у розділення етіопатогенетичних класів. Ця змінна включається в модель і переходить на наступних крок.

Реалізація математичної моделі у процесі розпізнавання етіопатогенетичного чинника токсемії. Реалізація починається з проведення кореляційного аналізу та перевірки на нормальність, після якого залишаються $x_{ik} = (x_{i1k}, \dots, x_{isk})$ де i_s — нормально розподілені та корельовані параметри (фактори). Після цього проводиться попарне порівняння

Таблиця 3

Класифікаційна матриця

| Етіопатогенетичний чинник токсемії | Percent Correct | Аномалії печінки | Аномалії нирок |
|------------------------------------|-----------------|------------------|----------------|
| | | $p=,53125$ | $p=,46875$ |
| "Аномалії печінки" | 100,0000 | 34 | 0 |
| "Аномалії нирок" | 93,3333 | 2 | 28 |
| Total | 96,8750 | 36 | 28 |

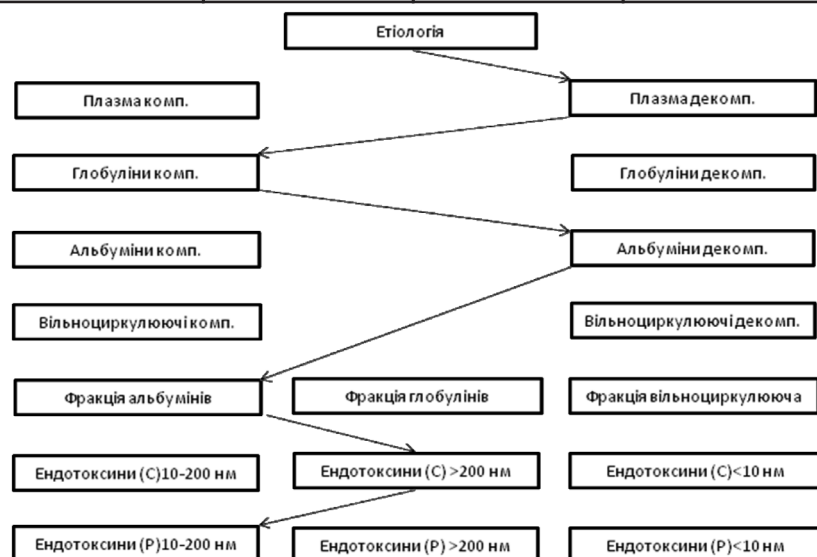


Рис. 2 Структура підбібліотек та математичної моделі дослідження

На підставі отриманих результатів аналізу в кожному конкретному випадку параметри ендотоксемії

у хворого будуть віднесені до одного з двох етіопатогенетичних чинників її виникнення.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 74280 Україна, G01N33/48, А61В10/00 Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії / Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О.; заявник патентовласник ДП "Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І.Медведя". — № 2004010546, заявл. 26.01.2004; опубл. 15.11.2005, Бюл. № 11, 2005 р., с.1 — 24.
2. Пат. 76227 Україна, G01N 33/48, А61В10/00 Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії / Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О.; заявник патентовласник ДП "Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І.Медведя". — № 20040503768, заявл. 19.05.2004; опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р., с.1 — 16.
3. Тюрин Ю.Н. Статистический анализ данных на компьютере / Ю.Н. Тюрин, Макаров А.А. — М.: ИНФРА — М, 1998. — 528 с.
4. Amiya Nayak. Handbook of applied algorithm. Solving scientific, engineering and practical problem / Amiya Nayak, Ivan Stojmenovic. — Willey interscience, 2008. — 541 p.
5. Barbara G. Tabachnick. Using multivariate statistics / Barbara G. Tabachnick, Linda S. Fidell. — Fourth ed., 2006. — 1008 p.

*Б.В.Рублев, Е.В.Шкулипа, Н.Г.Проданчук,
Б.С.Шейман, О.И.Осадчая*

ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОТОКСЕМИИ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА РАСПОЗНАВАНИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА ЗАБОЛЕВАНИЯ

В статье продемонстрированы подходы к построению математической модели для распознавания этиопатогенетических факторов эндотоксемии у пациентов с различными заболеваниями. Предложено математическую модель для распознавания токсемии у больного на основании методов математической статистики. Рассмотрены основные методы математического анализа, которые были использованы в модели, и их пошаговое применение на практике. Проведена оценка возможности ее использования для распознавания этиопатогенетических факторов эндотоксемии и определены существующие недостатки.

Ключевые слова: болезни, эндотоксемия, этиопатогенез, диагностика, математическая модель, дискриминантный анализ.

*B.V. Rublyov, O.V. Shkulipa, N.G. Prodanchuk,
B.S. Sheyman, O.I. Osadchaja*

DISPLAYS OF ENDOTOXEMIA AND MATHEMATICAL MODELLING OF PROCESS FOR RECOGNITION OF ETIOPATHOGENETICS FACTORS OF DISEASE

In article approaches to construction of mathematical model for recognition etiopathogenetics factors endotoxemia at patients with various diseases are shown. The basic methods of the mathematical statistics which have been used in model, and their step-by-step application in practice are considered. The estimation of an opportunity of its use for recognition etiopathogenetics factors endotoxemia and existing lacks is lead.

Key words: diseases, endotoxemia, etiopathogenetics factors, diagnostics, mathematical model, discriminant analysis.