

**II Школа токсикологов:  
клиническая токсикология и  
эфферентная терапия**

**The II Toxicologists' School:  
Clinical Toxicology and Efferent  
Therapy**

УДК 531.37+615.9:615.099

## **ЕНДОТОКСИКОЗ ТА МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ РОЗПІЗНАВАННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЧИННИКА ЗАХВОРЮВАННЯ**

**Рубльов Б.В.<sup>1</sup>, Шкуліпа О.В.<sup>1</sup>, Шейман Б.С.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Київський національний університет ім. Т.Г.Шевченка,

<sup>2</sup>Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І.Медведя МОЗ України,

<sup>3</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня "Охматдит" МОЗ України.

*Ключові слова: хвороби, ендотоксемія, етіопатогенез, діагностика, математична модель.*

### **Вступ**

Відомо, що переважна більшість захворювань та патологічних станів, де етіологічними факторами є вірусні й бактеріальні інфекції, травми, вроджені аномалії розвитку й спадкові захворювання органів елімінації, хвороби обміну речовин, супроводжуються розвитком ендотоксикозу. Сучасний погляд на природу потенційно токсичних для організму речовин дозволяє розглядати токсикоз, як патофізіологічний процес, який виникає в організмі під впливом цих речовин, незалежно від їх походження й шляхів надходження до організму [4, 5].

В медицині одним з найбільш важливих компонентів, що впливають на ефективність лікування хворого в цілому, є заходи з діагностики етіологічного чинника захворювання. Саме оперативна верифікація причини (чинника) хвороби обумовлює правильний вибір етіотропної терапії, скерованої на його знешкодження. Проте існуючі в медицині діагностичні підходи у більшості не є оперативними, та на визначення етіологічного чинника (віруси, бактерії, тощо) витрачаються значні терміни часу. Саме тому, подальший пошук та розробка нових підходів оперативної діагностики етіологічного чинника є важливою міждисциплінарною проблемою, вирішення якої повинно сприяти підвищенню ефективності ліку-

вання хворих в цілому, та захворювань нирок зокрема.

На сучасному етапі розвитку знань з генетики та токсикології, токсикогеноміки та токсикопротеоміки дозволяють фахівцям стверджувати про наявність зв'язків між етіологічним чинником, що потрапив до організму хворого. Вище зазначене дозволяє нам зробити гіпотетичне припущення, що побудова математичного алгоритму дослідження токсикометричних параметрів токсикозу повинно привести до розпізнавання етіологічного чинника захворювання у пацієнтів, що є цікавим та перспективним напрямком сучасних математичних та медичних досліджень.

**Метою наукової роботи** є побудова математичної моделі токсикометричних параметрів токсикозу з використанням еліпсу мінімальної площі [3] та опорних векторів для визначення етіологічного чинника захворювання.

### **Матеріали та методи дослідження**

Для побудови математичної моделі були використані токсикометричні характеристики ендотоксемії, яка супроводжувала перебіг різних захворювань 548 пацієнтів. З них, у 500 випадках (основна група) за допомогою традиційних загальноновизнаних методів дослідження було встановлено етіопатогенетичні чинники

ендотоксемії: аномалії печінки, автоімунні/автоалергічні реакції, бактеріальні та вірусні/паразитарні збудники, деструкція тканин різного походження, локальні гіперпластичні процеси в тканинах (новоутворення), системні запальні реакції (SIRS), отрути екзогенного походження. Контрольну групу склали 48 пацієнтів, в яких не було встановлено етіопатогенетичні чинники виникнення ендотоксикозу.

За допомогою методу комплексної токсикометрії у всіх хворих провели дослідження параметрів ендотоксемії з визначенням токсикометричних характеристик ендотоксинів: розміри їх часток та молекул, розподіл їх в кров'яному руслі на токсиннесучих фракціях, місця переважного накопичення в кров'яному руслі, міцність зв'язку з токсиннесучою фракцією.

Систематизовані за етіопатогенетичними чинниками токсикометричні дані ендотоксемії склали основні класи бібліотеки (еталони графічних образів токсемії), на яких в подальшому проводили дослідження ефективності використаних нами математичних моделей.

#### Постановка задачі

Розглядається побудова алгоритму кластеризації для знаходження етіологічного чинника токсемії. Важливою умовою для кластеризації даних, наприклад, з використанням дискримінантного аналізу [1], t-критерію Стьюдента [2] або ж інших статистичних методів, є те, що для їх використання розподіл даних має задовольняти нормальному закону. Так як для токсикометричних даних (параметри ендотоксемії), ця умова часто не виконується, то виникає необхідність розробки нового алгоритму, позбавленого вищезазначеного обмеження.

Алгоритм кластеризації з використанням побудови еліпсу мінімальної площі [3] дозволяє уникнути обмеження на вхідні дані. Метод опорних векторів дозволяє побудувати кластеризуючу гіперплощину у довільному просторі.

Виходячи з зазначеного вище, нами

запропоновано метод кластеризації, який є синтезом двох методів, та використовує алгоритм побудови еліпсу мінімальної площі, та метод опорних векторів.

Задача визначення етіологічного чинника на підставі особливостей прояву ендотоксемії зводиться до наступної математичної моделі:

Для заданого хворого  $x = (x_1, \dots, x_n)$  необхідно визначити етіологічний чинник виникнення хвороби.

#### Результати дослідження

##### Комбінований метод розпізнавання етіологічного чинника токсемії

Ідея розпізнання етіологічного чинника токсемії полягає в попарному порівнянні етіологічних факторів та виявленню найкращих методів, що достовірно з ймовірністю більше 70 % кластеризують два етіологічних чинника. Для кожної пари етіологічних факторів проводили аналіз кластеризації на основі побудови еліпса мінімальної площі та методу опорних векторів з використанням лінійного та поліноміального ядра. В кожному конкретному випадку вибирали той метод, що дозволяв з найбільшою точністю розділити етіологічні чинники хвороби між собою.

##### Побудова кластеризуючих еліпсів

Умовно алгоритм ділиться на дві частини: формування множини еліпсів для кластеризації, та власне визначення етіологічного чинника токсемії у хворого. В основі формування множини еліпсів для визначення етіологічного чинника ендотоксемії покладено метод кластеризації даних, шляхом знаходження випуклої оболонки серед множини точок на площині та подальшої побудови еліпсів мінімальної площі (ЕМП), що апроксимують шукані кластери. З метою усунення впливу помилкових даних, для побудови кластерів нами було відібрано лише ті токсикометричні показники, які здійснюють найбільший вплив на кластеризацію етіологічних чинників. Для цього, на початку був проведений аналіз випуклих

оболонки для кожної пари етіологічних чинників, а потім побудовано еліпс мінімальної площі для однієї з пари етіологічних чинників. Визначення етіологічного чинника токсемії у хворого проводили шляхом перевірки знаходження токсикометричних параметрів ендотоксемії хворого в побудованому еліпсі мінімальної площі.

Алгоритм розпізнавання за допомогою еліптичного підходу на прикладі етіологічних чинників ендотоксемії - "Аномалії печінки" та "Аномалії нирок".

Для визначення тих токсикометричних параметрів, які є значимими для розділення зазначених етіологічних чинників токсемії проведено їх попарне групування в двовимірному просторі. Кількість таких комбінацій буде дорівнювати

$$C_n^2 = \frac{n!}{2!(n-2)!} = C_{29}^2 = 406.$$

Використання попарного аналізу є зручним тому, що він може бути проведений у двовимірному просторі. За допомогою методу Грехема, у кожному з випадків  $i_{l,m}$  може бути побудована випукла оболонка для кожного із двох етіопатогенетичних чинників ендотоксемії.

Приклади побудови випуклих оболонки наведено на рис. 1. Після аналізу отриманих результатів побудови випуклої оболонки, залишились тільки ті токсикометричні показники, в яких випуклі оболонки або не перетинались, або їх можна розділити за допомогою кривої другого порядку:

$$a_{11}x^2 + 2a_{12}xy + a_{22}y^2 + 2a_{13}x + 2a_{21}y + a_{33} = 0$$

Таким чином, було отримано 33 пари. Провідним токсикометричним показни-

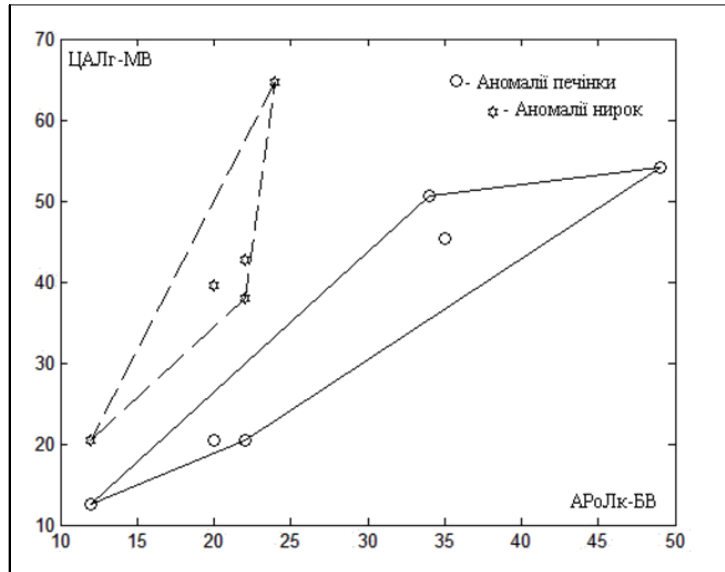


Рис. 1. Випуклі оболонки у випадку АРОЛк-БВ та ЦАЛг-МВ.

Примітка:

- 1) АРОЛк-БВ – автоімунна активність цитомембранних ендотоксинів із розміром часток > 200 нм;
- 2) ЦАЛг-МВ – цитолітична активність глобулін-асоційованих ендотоксинів із розміром молекул < 10 нм.

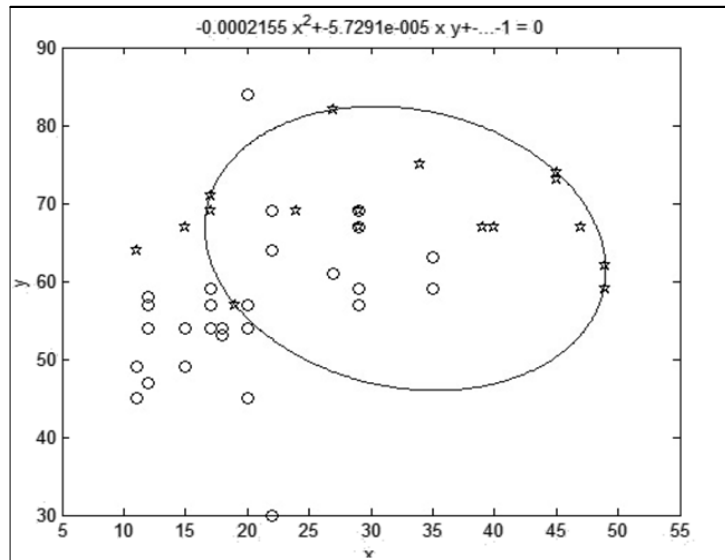


Рис. 2. Кластеризація даних за токсикометричними показниками НСТ-Гсп та АРОЛ-г

Примітка:

- 1) \* - параметри ендотоксемії у хворих з етіопатогенетичним чинником "Аномалії печінки";
- 2) ° - параметри ендотоксемії у хворих з етіопатогенетичним чинником "Аномалії нирок".

ком, що розділяє етіопатогенетичні чинники (в нашому прикладі), був АРОЛ-г (його рівень був визначальним для розділення-розпізнавання етіопатогенетичного чинника в 51,5 % випадків); наступним за значимістю виявився показник ЦАЛс-МВ (його рівень був визначальним у 15,15 % випадків).

Для подальшої кластеризації було побудовано ЕМП для одного з етіопатогенетичних чинників та проведено перевірку отриманих результатів на контрольній вибірці хворих (рис. 2).

В результаті проведених досліджень нами були отриманні рівняння еліпсів, що кластеризують два токсикометричних показники. Для токсикометричних показників НСТ-Гсп. та АРоЛ-г рівняння еліпсу мінімальної площі набуває вигляду:

$$f(x, y) = -0,0002155x^2 - 5,7291e - 0,05xy - 0,00017068y^2 + 0,017807x + 0,02379y - 1 = 0$$

З метою перевірки отриманого нами рівняння еліпсу мінімальної площі для показників НСТ-Гсп. та АРоЛ-г були проведені тестові дослідження з використанням токсикометричних параметрів ендотоксемії в пацієнтів контрольної групи (табл. 1).

Тобто, якщо токсикометричні параметри хворого попадають у середину еліпсу, то етіопатогенетичний чинник ендотоксемії відноситься до "Аномалії печінки"; Важливим є встановлений результат, який указує на існування декількох пар токсикометричних показників за якими можна з імовірністю більше 70 % визначити етіопатогенетичний чинник ендотоксемії у хворого.

Можна стверджувати, що пошук оптимальної математичної моделі розпізнавання етіопатогенетичного чинника ендотоксемії повинен відкрити нові підходи до діагностики в медицині та сприяти оперативному застосуванню методів етіотропної терапії в лікуванні різних захворювань.

### Метод опорних векторів

Застосування методу опорних век-

Результати тестових досліджень розпізнавання етіопатогенетичного чинника ендотоксемії по параметрам НСТ-Гсп. та АРоЛ-г.

Етіопатогенетичний чинник ендотоксемії	Кількість випадків правильного розпізнавання (%)
Аномалії печінки	91,17
Аномалії нирок	60,00

Результати тестових досліджень розпізнавання етіопатогенетичного чинника ендотоксемії за всіма токсикометричним параметрами

Етіопатогенетичний чинник ендотоксемії	Кількість випадків правильного розпізнавання (%)
Аномалії нирок	88,78
Екзогенні токсини	93,26

торів складається з двох етапів: на першому етапі вибірка навчається, а на наступному - визначається етіологічний фактор для хворого.

Навчання методу опорних векторів [5] полягає в знаходженні гіперплощини  $\{\omega, x\} - b = 0$ , що найкращим чином розділяє два класи, що не перетинаються, де вектор  $\omega = (\omega^1, \omega^2, \dots, \omega^n) \in \mathbb{R}^n$  та скалярний поріг  $b \in \mathbb{R}^n$  - параметри алгоритму, а  $x = (x^1, x^2, \dots, x^n) \in \mathbb{R}^n$  - токсикометричні показники хворого.

Для визначення етіології ендотоксемії в хворого використовували  $a(x) = \text{sign}(\{\omega, x\} - b)$ , де якщо  $a(x) = 1$ , то хворого відносили до першого з порівнюваних етіологічних чинників, і, якщо  $a(x) = -1$ , то хворого відносили до другого з порівнюваних етіологічного чинника.

Для побудови оптимальних розділяючих гіперплощин використовували перебір по всіх токсикометричних показниках  $C_{29}^2 + C_{29}^3 + \dots + C_{29}^{28} + C_{29}^{29}$ , та вибирали ті токсикометричні показники, які найкращим чином розділяють два етіологічних фактора з порівнюваних. Для кластеризації використовували лінійне

$$K(x, x') = (x, x')$$

$$K(x, x') = ((x, x') + 1)^2$$

**Алгоритм розпізнавання за допомогою еліптичного підходу на прикладі факторів та “Аномалії нирок” та “Екзогенних токсинів”**

Для визначення токсикометричних параметрів, які є значимими при розділенні вказаних етіологічних чинників токсемії, розв'язували задачу знаходження оптимальної розділяючої гіперплощини для токсикометричних показників, згрупованих по 2 -  $C_{29}^2$ , по три -  $C_{29}^3$  тощо. Для зазначених етіологічних факторів оптимальну кластеризуючу площину будували з використанням лінійного ядра за всіма 29 токсикометричними показниками. Для випадку “Аномалії нирок” та «Екзогенних токсинів» і це матриця розмірності .

З метою перевірки отриманої оптимальної кластеризуючої площини за допомогою методу опорних векторів проведено тестові дослідження з використанням токсикометричних параметрів ендотоксемії в пацієнтів контрольної групи (табл. 2).

Таким чином, за допомогою методу опорних векторів, можна з високою точністю визначити етіологічний чинник токсемії у хворого.

**Алгоритм розпізнавання етіологічного чинника токсемії**

В побудованому алгоритмі використовували синтез двох методів для розпізнавання етіологічного чинника токсемії, що дозволяє значно збільшити точність розпізнавання та покращити розпізнавання тих пар етіологічних факторів для яких один з методів не дає бажаних результатів розпізнавання (більше 70 %).

Застосування алгоритму. Крок 1: методом k-means [6] визначається етіологічний фактор для хворого, тобто знаходиться початкове наближення. Крок 2: методом перебору, кожен етіологічний фактор порівнюється з усіма іншими. Якщо певний фактор переважає інший, відповідно до описаного методу, то він отримує один бал. В результаті, виби-

рається той фактор, який після порівняння набирає найбільшу кількість балів.

**Висновки**

Описано математичну модель визначення етіопатогенетичного чинника токсемії хворого. Розглянуто алгоритм, що лежить в основі побудованої моделі. Наведено приклади роботи алгоритму. Отримані результати наочно демонструють ефективність застосування запропонованого методу для визначення етіопатогенетичного фактору токсемії.

**Література**

1. Застосування дискримінантного аналізу для визначення етіологічного чинника токсемії у хворого / О. В. Шкуліпа, Б.С. Шейман, Б.В. Рубльов //Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка: фізико-математична серія. - 2010. - №1
2. Застосування t-критерію Стьюдента в кластеризації точок у багатовимірному просторі. / Б.В. Рубльов, О. В. Шкуліпа, Б.С. Шейман, Л. О. Колесник //Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка: фізико-математична серія. – 2009. - №3 – с.180-183.
3. Shkulipa O. Determining an etiological toxemia factor using smallest enclosing ellipses /O. Shkulipa //Матеріали 8-ї Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції молодих вчених. Шевченківська весна. - Київ 2010. –с. 91-92.
4. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії. Патент України на винахід № 74280 G01N33/48, A61B10/00; 15.11.2005, Бюл. № 11, 2005 р., с.1-24.
5. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії. Патент України на винахід № 76227 G01N 33/48, A61B10/00; 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р., с.1-16.



**Резюме**

*Рублев Б.В., Шкулипа Е.В., Шейман Б.С.*  
**ЭНДОТОКСИКОЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ  
МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА  
РАСПОЗНАВАНИЯ  
ЭТИОПАТОГЕНЕЧЕСКОГО ФАКТОРА  
ЗАБОЛЕВАНИЯХВОРЮЮЩАЯ**

В статье продемонстрированы подходы к построению математической модели для распознавания этиопатогенетических факторов эндотоксемии у пациентов с различными заболеваниями. Предложена математическая 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 их использования для распознавания этиопатогенетических факторов эндотоксемии и существующие недостатки.

*Ключевые слова:* болезни, эндотоксемия, этиопатогенез, диагностика, математическая модель.

**Summary**

*Rublyov B.V., Shkulipa O.V., Sheyman B.S.*  
**ENDOTOXICOSIS AND MATHEMATICAL  
MODELLING OF PROCESS FOR  
RECOGNITION ETIOPATHOGENETICS  
FACTORS DISEASES**

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.

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 617-001.35-099-085.38.033.01

**ОСОБЕННОСТИ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ  
ТРАВМАТИЧЕСКОМ ТОКСИКОЗЕ, ОБУСЛОВЛЕННОМ  
СИНДРОМОМ ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ**

*Черний В.И., Шраменко Е.К., Логвиненко Л.В., Прокопенко Б.Б.,  
Костенко В.С., Тюменцева С.Г.*

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького  
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское  
объединение, Украина*

*Ключевые слова:* острая почечная недостаточность, синдром длительного сдавления

Эндотоксикоз – один из ведущих факторов в патогенезе синдрома длительного сдавления мягких тканей (СДС), своеобразной тяжелой формы травматической болезни. В 70%-92% случаев СДС осложняется острой почечной недостаточностью (ОПН). Летальность при этом является одной из самых высоких в хирур-

гии – 50%- 90%. Эфферентная терапия обеспечивает дополнительный детоксикационный и иммунокорректирующий эффект при этой тяжелой патологии.

Мы располагаем 45 –летним опытом лечения 237 пострадавших. 83 человека получили травму на производстве, боль-