

Раздел I

БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

УДК: 616.14-007.64

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЕРИФИКАЦИИ РАННИХ РЕЦИДИВОВ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПО ДАНЫМ РАДИОТЕРМОМЕТРИИ

Т. А. СТАВРОВ*, Е.В. БУКИНА*, А.Г. ЛОСЕВ*, Т.В. ЗАМЕЧНИК**

*Волгоградский государственный университет, пр. Университетский, 100, г. Волгоград, 400062

**Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131

Аннотация: в статье рассматривается способ ранней диагностики рецидивов варикозной болезни после эндоваскулярной лазерной облитерации по данным комбинированной инфракрасной и радиотермометрии, отличающийся применением математической экспертной системы основанной на последовательной оценке состояния венозного оттока по интервалу минимальных и максимальных значений разностей температур в определенных зонах задней поверхности голени для численной верификации диагноза

Ключевые слова: рецидивы варикозной болезни, ранняя диагностика, инфракрасная и радиотермометрия, численная верификация диагноза, большая подкожная вена.

MATHEMATICAL VERIFICATION OF EARLY RECURRENCE OF THE VARICOSE DISEASE AFTER THE ENDOVASCULAR LASER OBLITERATION OF THE GREAT SAPHENOUS VEIN ACCORDING TO DATA OF THE RADIOTHERMOMETRY

T.A.STAVROV, E. V.BUKINA, A. G.LOSEV, T. V.ZAMECHNIC

*Volgograd State University
Volgograd State Medical Institute*

Abstract: in article the way of early diagnostics of recurrence of the varicose disease after the endovascular laser obliteration according to data of infrared and radiothermometry is presented. This technique is remarkable for use of mathematical expert system based on a consecutive assessment of condition of venous outflow on an interval of the minimum and maximum values of differences of temperatures in certain zones of back surface of shin for numerical verification of the diagnosis.

Key words: recurrence of varicose disease, early diagnostics, infrared and radiothermometry, numerical verification of the diagnosis, the great saphenous vein.

Цель исследования – разработка способа диагностики рецидивов, который позволит провести численную верификацию состояния венозного оттока крови после операции на венах нижних конечностей по данным комбинированной термометрии.

Варикозная болезнь (ВБ) вен нижних конечностей даже после адекватно проведенного лечения не исчезает – ликвидируются лишь проявления заболевания, возникшие на определенной стадии развития. Вследствие этого тщательное наблюдение за больными в отдаленном периоде патогенетически оправдано, так как риск рецидива ВБ у части больных остается. Основными положениями комплексной программы профилактики рецидивов является ранняя

активная диагностика их начальных проявлений. Проведение инструментального обследования высокоточными методами (ультразвуковое сканирование и различные виды флебографии) у больных с рецидивами ВБ имеет определенные особенности. Например, проведение ультразвукового ангиосканирования не ограничивается исследованием в стандартных эхографических «окнах», а проводится в режиме «панэхофлебографии», что требует значительного времени (40-60 мин. на одну ногу). Особенно это касается исследования магистральных поверхностных вен, которые сканируются на всем предполагаемом или имеющемся протяжении. Флебография является инвазивным методом и имеет значительные огра-

ничения как рентгенографический метод. Ранние послеоперационные рецидивы возникают в период до 6 месяцев, поздние – после 6 месяцев. Т.е. период наблюдения за пациентом после *эндоваскулярной лазерной облитерации* (ЭВЛО) с целью выявления и раннего лечения рецидивов должен составить не менее 1 года. Способ наблюдения должен быть простым в использовании, не инвазивным и безопасным для пациента и врача. Таким способом является комбинированная инфракрасная и радиотермометрия. Мы предлагаем способ диагностики, который позволяет выявить возникновение рецидива варикозной болезни после операции ЭВЛО по отсутствию нормального венозного оттока крови в прооперированной конечности. Предлагаемый способ основан на математической верификации признаков нормализации венозного оттока от нижних конечностей после операции по данным комбинированной инфракрасной и радиотермометрии.

Материалы и методы исследования. Поставленная цель достигается путем проведения последовательного измерения кожной (инфракрасной) температуры и глубокой *микроволновой термометрии* (РТМ) в 12 симметричных точках, расположенных по задней поверхности обеих голеней пациента [1,2]. Для этого использовался диагностический комплекс РТМ-01-РЭС, позволяющий регистрировать как инфракрасную температуру с поверхности тела, так и внутреннюю температуру тканей на глубине от 4 до 6 см. по их естественному тепловому излучению в микроволновом диапазоне. Измерение температуры в указанных точках проводится последовательно *радиодатчиком* (РТМ) и датчиком температуры кожи (ИК), в положении пациента «лежа на животе» и «стоя». Результаты измерений поступают в виде постоянного напряжения на блок обработки и далее на ПЭВМ, где осуществляется фиксация данных измерений температуры, привязанных к позиции датчиков. Данные по температуре обрабатываются и могут быть отображены на мониторе или принтере в виде термограммы или в виде цветового поля температур. Все обследуемые имеют предварительный диагноз, поставленный на основании данных анамнеза, клинического обследования и ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) с цветовым картированием кровотока на аппарате Vivid-3 expert, ультразвуковым доплерографе БИОСС –1 датчиком 8 МГц с помощью проб Вальсальвы и манжеточной пробы.

Термометрические результаты обследований были разделены на следующие группы: данные здоровых пациентов (Норма) - 17 человек (34 голени), данные пациентов с варикозной болезнью (ВБ)- 57 человек (57 голеней), данные пациентов через 1 год после операции ЭВЛО, у которых отсутствовал рецидив варикозной болезни на прооперированной конечности (Норма-2) - 48 человек (48 голеней) и данные пациентов, которые наблюдались до и в течение

года после операции ЭВЛО по поводу варикозной болезни (п/о ВБ) -50 человек (33 голени).

В проведенных ранее исследованиях (см., например, [3]) были выявлены закономерности (признаки диагностики) распределения температур на голенях здоровых людей при комбинированной термометрии. В их ряду - отсутствие значимой разницы температур в симметричных точках на правой и левой голени у одного пациента, отсутствие значимой разницы средней температуры по медиальной и латеральной поверхности голени (латерально-медиальный градиент), постепенное снижение температур по задней поверхности голени от подколенной до лодыжечной области (осевой градиент).

Результаты. Для проведения мониторинга в группе прооперированных больных (группа п/о ВБ) необходимо было выяснить, отличается ли распределение температур на конечности у совершенно здоровых людей (НОРМА) и пациентов, у которых после операции по поводу варикозной болезни отсутствуют клинические и ультразвуковые признаки болезни (НОРМА-2). Для этого были изучены области значений функций, описывающих:

1. разницу температур в любой из 12-ти точек голени с температурами в других точках голени;
2. разницу температур в любой из 12-ти точек голени с температурой различных областей (средней температурой нескольких соседних точек);
3. разницу температур в любой из 12-ти точек голени в положении пациента стоя и лежа;
4. разницу температур в любой из 12-ти точек голени с температурой различных областей (средней температурой нескольких соседних точек) пациента стоя и лежа.

На первом этапе область изменения указанных функций разбивалась на отрезки длиной

$$h = \frac{(W_{max} - W_{min})}{[1 + 3,322 \cdot \ln(N)]},$$

где W_{max}, W_{min} -соответственно максимальное и минимальное значения областей изменения, $N = n + k$ – количество объектов в рассматриваемых выборках.

Далее для каждого отрезка вычислялась доля v_i пациентов какой-либо из анализируемых групп (например, «Норма-2»). В зависимости от значения v_i каждому интервалу приписывалась оценка (от 1 до 7) в соответствии с табл. 1.

Таблица 1

Оценка интервалов

0	1	2	3	4	5	6	7
1.-0.98	0.97-0.81	0.8-0.66	0.65-0.51	0.5-0.36	0.35-0.21	0.2-0.04	0.03-0.

В качестве признаков для диагностики выбрали такие разности, по которым не менее 50% пациентов из группы НОРМА и не менее 50% пациентов из группы НОРМА 2 попадали в различные промежуточные, непересекающиеся между собой. В результате

были получены следующие признаки для диагностики состояний оттока венозной крови от нижней конечности, и соответственно для причисления голени в один из классов – Норма или Норма-2, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Признаки диагностики состояний оттока венозной крови от нижней конечности между группами Норма и Норма-2

Режим измерения и разность точек	Интервалы разницы температур	Доля пациентов, у которых наблюдается данный признак в %	
ИК стоя 1т-3т	(-1,9;-0,4]	69%	Норма-2
	(-0,4;0,9]	73%	Норма
ИК стоя 1т-11т	(0,6;3,8]	54%	Норма-2
	(-1,7;0,6]	88%	Норма
ИК лежа 1т-2т	(-2,1;-0,6]	69%	Норма-2
	(-0,6;1,5]	70%	Норма
РТМ стоя 1т-2т	(-1,8;-0,6]	73%	Норма-2
	(-0,6;0,5]	65%	Норма
ИК стоя 2т-3т	(-1,2;0,6]	77%	Норма-2
	(0,6;1,5]	73%	Норма
ИК лежа 2т-9т	(-0,9;-0,5]; (0,5;0,7] (0,8;1,2]	69%	Норма-2
	(-0,5;0,5]; (0,7;0,8]	57%	Норма
ИК лежа 2т-срзнач(4т;5т;6т)	(-1,0;1,1]; (0,7;2,4]	58%	Норма-2
	(0,1;0,7]	62%	Норма
РТМ стоя 2т-12т	(0;1,5]; (1,8;2,9]	77%	Норма-2
	(2,9;4,3]	54%	Норма
РТМ лежа 2т-9т	(0,3;0,9]; (1,4;2,4]	65%	Норма-2
	(-0,7;0,3]; (0,9;1,4]	58%	Норма
ИК стоя 3т-6т	(0,1;1,2]	76%	Норма-2
	(-1,9;0,1]	69%	Норма
ИК стоя 3т-11т	(0,8;3,3]	66%	Норма-2
	(-1,2;0,8]	81%	Норма
ИК стоя 3т-среднее значение по голени	(0,4;1,8]	77%	Норма-2
РТМ стоя 3т-среднее значение по голени	(-1,08;0,4]	81%	Норма
РТМ стоя 3т-среднее значение по голени	(0,6;1,6]	50%	Норма-2
	(-0,30;0,6]	58%	Норма
РТМ стоя 5т-среднее значение (1т;2т;3т)	(-0,8;-0,2]; (0,7;0,9]	74%	Норма-2
	(-0,2;0,7]	74%	Норма
ИК лежа 6т-8т	(0,3;1,7]	62%	Норма-2
	(-1,2;0,3]	70%	Норма
ИК лежа 9т-12т	(-0,2;0,5]	58%	Норма-2
	(-1,7;-0,2]; (0,5;2,7]	73%	Норма
ИК стоя 11т-среднее значение (1т;2т;3т)	(-0,4;-0,5]	77%	Норма-2
	(-2,93;-0,4]; (-0,5;0,8]	73%	Норма
ИК стоя 10т-РТМ стоя 10т	(-3,7;-1,6]	96%	Норма-2
	(-1,6;0,5]	73%	Норма
ИК лежа 12т-РТМ лежа 12т	(-3,6;-2,0]	69%	Норма-2
	(-2,0;-0,4]	69%	Норма
ИК стоя ЛМГ-РТМ стоя ЛМГ	(-1,37;-0,2]	56%	Норма-2
	(-0,2;0,9]	85%	Норма

Алгоритм диагностики заключается в последовательной проверке выполнения набора признаков. Для постановки диагноза рассматриваемому пациенту находится отношение суммы всех оценок, к количеству рассматриваемых признаков. На основании близости полученного значения среднему значению оценок каждой рассматриваемой группы ставится диагноз. Результаты проверки на тестовой выборке представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты диагностики в смешанной группе пациентов без признаков ВБ

Группа	Кол-во человек в группе	Верно диагностированных	Неверно диагностирован
«Норма-2»	48	42	6 («Норма»)
«Норма»	34	31	3 («Норма-2»)

Точность диагностики составила 89 %, специфичность – 91,17%, чувствительность – 87,5%.

Таблица 4

Признаки для диагностики состояний оттока венозной крови от нижней конечности между группами Норма-2 и ВБ

Признак	Интервалы	Доля больных, у которых наблюдается данный признак в %	
ИК стоя 1т-срзнач(10т;11т;12т)	(-1,97;-0,30]; (0,60;2,27]	75%	ВБ
	(-0,30;0,60]	65%	Норма-2
РТМ лежа 2т-8т	(-1,10;-0,30]; (0,90;3,10]	58%	ВБ
	(-0,30;0,90]	79%	Норма-2
ИК стоя 3т-4т	(0,65;3,80]	69%	ВБ
	(-2,50;0,65]	79%	Норма-2
ИК стоя 3т-7т	(0,40;3,40]	79%	ВБ
	(-2,90;0,40]	71%	Норма-2
ИК стоя 3т-8т	(0,90;4,20]	62%	ВБ
	(-1,30;0,90]	90%	Норма-2
ИК лежа 3т-4т	(0,80;2,90]	50%	ВБ
	(-1,40;0,20]	67%	Норма-2
РТМ лежа 3т-7т	(0,10;3,50]	75%	ВБ
	(-1,60;0,10]	69%	Норма-2
ИК лежа 4т-6т	(-3,40;-0,33]	54%	ВБ
	(-0,33;0,80]	77%	Норма-2
ИК стоя 6т-срзнач(10т;11т;12т)	(0,90;2,90]	56%	ВБ
	(-0,47;0,60]	54%	Норма-2
ИК лежа 6т-7т	(0,70;2,50]	58%	ВБ
	(-1,10;0,50]	71%	Норма-2
РТМ лежа 6т-7т	(0,00;1,60]	83%	ВБ
	(-1,30;0,00]	65%	Норма-2
РТМ лежа 6т-8т	(0,50;2,70]	62%	ВБ
	(-1,50;0,50]	73%	Норма-2
ИК стоя 3т-ИК лежа ср. знач.(7т;8т;9т)	(0,80;3,83]	67%	ВБ
	(-1,17;0,80]	88%	Норма-2
ИК лежа 6т-срзнач(1,4,7,10)	(0,90;2,70]	52%	ВБ
	(-0,65;-0,20]; (0,40;0,90]	52%	Норма-2
РТМ лежа 5т-срзнач(3,6,9,12)	(-1,00;0,10]	58%	ВБ
	(0,10;1,90]	81%	Норма-2
ИК стоя 7т-ИК лежа ср. знач. (1,4,10)	(0,60;3,47]	71%	ВБ
	(-0,83;0,60]	67%	Норма-2

Таким образом мы доказали, что хотя ни клинически, ни ультразвуковыми методами никакой

патологии венозного оттока в прооперированных конечностях пациентов группы НОРМА-2 не выявлено, их термограммы значительно отличаются от термограмм первично здоровых пациентов. Поэтому при обследовании пациентов после операции ЭВЛО целесообразно сравнивать показатели термограмм не с нормальным распределением температур по задней поверхности голени, а с основными термографическими признаками группы НОРМА-2.

Для того, чтобы отделить термограммы НОРМА-2 от ВБ был использован описанный выше алгоритм. В результате были получены следующие признаки для диагностики состояний оттока венозной крови от нижней конечности, и классификации голеней.

Далее, используя описанный выше алгоритм и используя признаки из табл. 4 провели диагностику тестовой группы. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Результаты диагностики в смешанной группе пациентов после операции (НОРМА-2) и с варикозной болезнью (ВБ)

Группа	Кол-во человек в группе	Верно диагностированных	Неверно диагностирован
ВБ	57	49	8 (Норма-2)
Норма-2	48	44	4 (ВБ)

Точность диагностики 89%, специфичность – 86%, чувствительность – 92%.

Кроме того, возможно использование алгоритма локализации патологии. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты диагностики в смешанной группе пациентов после операции (НОРМА-2) и с варикозной болезнью (ВБ) с использованием алгоритма локализации патологии

Группа	Кол-во человек в группе	Верно диагностированных	Неверно диагностирован
ВБ	57	54	3 (Норма-2)
Норма-2	48	47	1 (ВБ)

Таблица 7

Результаты диагностики состояния венозного оттока после операции ЭВЛО на основании верифицированных признаков разделения

Время обследования после операции	Диагноз после УЗ обследования	Диагноз после термографического обследования и разделения по верифицированным признакам			
		ВБ как истинно-положительный диагноз	Норма-2 как истинно-отрицательный диагноз	ВБ как ложно-положительный диагноз	Норма-2 как ложно-отрицательный диагноз
1 месяц	ВБ (n = 57)	49	-	-	8
	Прооперированные ноги (п/о ВБ) (n=32)	-	22	10	-
6 месяцев	ВБ (n = 57)	49	-	-	8
	Прооперированные ноги (п/о ВБ) (n=33)	-	24	9	-
1 год	ВБ (n = 57)	49	-	-	8
	Прооперированные ноги (п/о ВБ) (n=29)	-	24	5	-

Точность диагностики 97%, специфичность – 95%, чувствительность – 98%.

Группа из 50 пациентов была прооперирована по поводу варикозной болезни. ЭВЛО проведена на 33 ногах. Мониторирование состояния венозного оттока на прооперированных ногах проводилось в течение 1 года путем клинического обследования, ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) с цветовым картированием кровотока на аппарате Vivid-3 expert (General Electric, США), ультразвуковом доплерографе БИОСС-1 датчиком 8 МГц и методом комбинированной термометрии. По данным комбинированной термометрии была произведена численная верификация диагноза по выделенным признакам (табл. 1 и табл. 3). Группой сравнения была группа пациентов с ВБ без операции. Референтным диагнозом был диагноз поставленный после УЗ обследования. Результаты представлены в табл. 7.

Выводы. Оценка эффективности теста показала, что способ диагностики рецидивов по численной верификации состояния венозного оттока крови от нижней конечности после операции на венах нижних конечностей по данным комбинированной термометрии имеет высокую чувствительность – 85,96%, специфичность – 74,47%, диагностическую эффективность – 81,89%. Прогностичность положительного результата составляет 86%, а прогностичность отрицательного результата (т.е. частота его совпадения с отсутствием заболевания) – 75%. Референтный метод ультразвукового обследования (УЗАС), которым определяется поверхностный и глубокий рефлюкс крови по венам нижних конечностей по данным разных авторов имеет чувствительность выявления венозного рефлюкса 79-100%, а специфичность 63-88%.

Таким образом, предлагаемый нами способ верификации рецидивов варикозной болезни после ЭВЛО по данным комбинированной термометрии на основе математической верификации значимых для диагностики признаков распределения температур в нижних конечностях имеет высокую точность и может быть предложен в качестве базы для разработки интеллектуальной экспертной компьютерной системы диагностики послеоперационных рецидивов варикозной болезни нижних конечностей.

Литература

1. Замечник, Т.В. Овчаренко Способ комбинированной термометрии и математические модели вероятностной диагностики заболеваний вен нижних конечностей / Т.В. Замечник., С.И. Ларин, А.Г. Лосев // Вестник новых медицинских технологий.- 2009.- Т. XVI.- №4.- С. 14-16.
2. Замечник, Т.В. Изучение надежности комбинированной термографии как метода диагностики состояния вен нижних конечностей / Т.В. Замечник., Н.С. Овчарен-

ко, С.И. Ларин, А.Г. Лосев // Флебология.– 2010.– Т. 4.– № 3.– С. 23–26.

3. Анисимова, Е.В. О некоторых характерных признаках в диагностике венозных заболеваний нижних конечностей методом комбинированной термографии / Е.В. Анисимова, Т.В. Замечник, А.Г. Лосев, Е.А. Мазепа // Вестник новых медицинских

технологий.– 2011.– Т. XVIII.– №2.– С. 329–330.

4. Анисимова, Е.В. Алгоритм локализации патологии в диагностике венозных заболеваний нижних конечностей по данным комбинированной термометрии / Е.В. Анисимова, А.Г. Лосев, Т.А. Ставров // Естественные и технические науки.– 2012.– № 5.– С. 324–327.

УДК 612.112.94

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭНДОТОКСИНОВ И ИНДУКТОРОВ АПОПТОЗА

С.В. ГРАЧЕВ*, М.М. ЮРИНСКАЯ**, С.А. ТИХОНЕНКО***, М.Г. ВИНОКУРОВ**

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991

**ФГБУН Институт биофизики клетки РАН, ул. Институтская, 3, г.Пушино, 142290

***ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, ул. Институтская, 3, г. Пушино, 142290

Аннотация: проведено сравнительное исследование механизмов действия ультрафиолетового излучения диапазона С, моноклональных анти Fas антител и липополисахарида (LPS) на апоптоз нейтрофилов человека. Показано, что ультрафиолетовое излучение диапазона С и анти Fas антител значительно снижают LPS-индуцированное ингибирование апоптоза этих клеток. При этом ультрафиолетовое излучение диапазона С действует более эффективно.

Ключевые слова: нейтрофилы, апоптоз, липополисахариды, анти Fas моноклональные антитела, ультрафиолет С.

MECHANISMS OF APOPTOSIS REGULATION OF HUMAN NEUTROPHILS AT ACTION OF ENDOTOXINS AND APOPTOSIS INDUCERS

S.V. GRACHEV*, M.M. YURINSKAYA**, S.A. TIKHONENKO***, M.G. VINOKUROV**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Institute of Cell Biophysics Russian Academy of Science, Pushchino, e-mail: m1404@rambler.ru

***Institute of Theoretical and Experimental Biophysics Russian Academy of Science, Pushchino

Abstract: Comparative research of an ultraviolet C (UVC) action and anti-Fas monoclonal antibody on apoptosis regulation of human neutrophils at action endotoxins (LPS) was carried out. It is shown, that at action UVC and anti-Fas monoclonal antibody inhibition of LPS-dependent neutrophil apoptosis considerably decreases. Thus UVC is more effective in comparison with action anti-Fas monoclonal antibody. It is established, that UVC reduces LPS-induced neutrophil activation.

Key words: neutrophils, apoptosis, lipopolysaccharides, anti-Fas monoclonal antibody, ultraviolet C.

В ранних процессах развития граммотрицательного сепсиса и эндотоксического шока важное значение имеет взаимодействие эндотоксинов с нейтрофилами, играющими ключевую роль в обеспечении врожденного иммунитета. Освобождаясь из бактерий, эндотоксины (липополисахариды – LPS) поступают в кровяное русло, где образуют комплекс с LPS-связывающим белком. Далее этот комплекс взаимодействует с CD14 рецептором и активирует сборку мембранного гетеродимерного рецепторного комплекса нейтрофилов, включающего Тоол подобный рецептор (TIR4), MD2, MyD88 и другие белки и рецепторы. Затем происходит передача регуляторного

сигнала к факторам транскрипции, что приводит к синтезу различных провоспалительных цитокинов, увеличению экспрессии факторов адгезии фагоцитов, ингибированию апоптоза нейтрофилов [1].

Важная роль в индукции апоптоза нейтрофилов принадлежит Fas-рецептор зависимому механизму. Взаимодействие анти-Fas моноклональных антител с Fas-рецептором вызывает тримеризацию этого рецептора и передачу апоптоз-специфического сигнала к факторам транскрипции клетки с участием каспаз [2]. Индукция апоптоза нейтрофилов происходит и при действии различных стресс-факторов, в частности, ультрафиолетового излучения диапазона С