

Применение интегральной оценки состояния объекта для анализа выдыхаемого воздуха и диагностики заболеваний человека

Б.Г. Агеев¹, Ю.В. Кистенев¹, О.Ю. Никифорова¹, Е.С. Никотин²,
Г.С. Никотина^{1,2}, В.А. Фокин^{2*}

¹Институт оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН
634021, г. Томск, пл. Академика Зуева, 1

²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Поступила в редакцию 5.02.2010 г.

Методами численного моделирования оценено влияние различных факторов (величины и характера шума измерений, объемов референтной и анализируемой выборок, концентраций углекислого газа и водяного пара в анализируемой пробе воздуха) на получаемое значение интегральной оценки состояния объекта. Показано, что вычисление интегральных оценок по сканам спектров поглощения выдыхаемого воздуха на линиях генерации CO₂-лазера может быть использовано для диагностики заболеваний человека. На примере модельных и экспериментальных данных показано, что зависимость критерия информативности от частоты лазерного излучения отражает наиболее характерные особенности спектра поглощения анализируемой пробы.

Ключевые слова: интегральная оценка состояния, анализ выдыхаемого воздуха, оптико-акустическая спектроскопия, многоволновой CO₂-лазер; integral estimation of state, breath air analysis, photoacoustic spectroscopy, multiwave CO₂ laser.

Введение

В последние десятилетия все более широкое распространение получают методы неинвазивной диагностики состояния биологических объектов, основанные на исследовании газообмена биосистем с окружающей средой [1]. При этом анализируемым объектом является, например, выдыхаемый человеком воздух или воздух, обогащенный газовыми компонентами, образованными в процессе жизнедеятельности биологических объектов.

Дыхательной средой для человека является атмосферный воздух, состав которого отличается постоянством. В 1 л сухого воздуха содержится 780 мл азота, 210 мл кислорода и 0,3 мл двуокиси углерода. Остальные около 10 мл приходятся в основном на инертные газы [2].

Химический состав выдыхаемого воздуха отличается от атмосферного повышенным содержанием водяного пара и углекислого газа, а также наличием молекул-биомаркеров, специфичных для различных состояний организма человека. Например, уровень окиси азота в выдыхаемом воздухе зависит от нали-

чия воспалительных изменений в бронхах, уровень эндогенной СО в выдыхаемом воздухе существенно меняется при поражениях печени и костного мозга и в ряде патологий респираторной системы [3].

Высококочувствительный анализ газообмена биологических объектов является перспективной областью применения лазерной оптико-акустической (ОА) спектроскопии. В отношении к человеку речь идет о детектировании микроконцентраций достаточно легких газообразных молекул, образующихся в организме в процессе его жизнедеятельности, и использовании получаемых данных для целей определения состояния здоровья и выявления заболеваний. К достоинствам лазерного ОА-метода регистрации спектра относятся высокое спектральное разрешение, высокая чувствительность по показателю поглощения, отсутствие сигнала, если спектральная линия излучения находится вне линий поглощения исследуемой газовой смеси, малый объем требуемого образца газа [4].

Использование оптико-акустических газоанализаторов на основе перестраиваемого CO₂-лазера позволяет зарегистрировать скан спектра поглощения выдыхаемого воздуха в области 9–11 мкм, где имеются линии поглощения сразу нескольких молекул-биомаркеров [4]. Наличие большого числа компонентов и высокие концентрации водяного пара и углекислого газа в анализируемой пробе затрудняют традиционный газоанализ выдыхаемого воздуха.

* Борис Григорьевич Агеев (ageev@asd.iao.ru); Юрий Владимирович Кистенев (yuk@iao.ru); Ольга Юрьевна Никифорова (nik@iao.ru); Евгений Сергеевич Никотин; Галина Сергеевна Никотина; Василий Александрович Фокин (fokin@ssmu.tomsk.ru).

Альтернативой традиционным методам анализа спектров сложных многокомпонентных смесей, по крайней мере на начальном этапе, могут служить методы интеллектуального анализа и, в частности, методы, основанные на интегральной оценке состояния объекта.

С формальной точки зрения состояние биообъекта можно описать набором измеряемых показателей (x_1, x_2, \dots, x_n) и диапазонов их значений, соответствующих данному состоянию. При этом каждый объект будет отображаться точкой в пространстве признаков, а различные состояния биосистемы будут представлены некоторыми областями S_i в этом пространстве. Оценка состояния заключается в сопоставлении с объектом некоторого числа, позволяющего количественно оценить его близость к заданному референтному состоянию S_0 .

Цель работы — методами численного моделирования оценить влияние различных факторов (величины и характера шума измерений, объемов референтной и анализируемой выборок, концентраций углекислого газа и водяного пара в анализируемой пробе воздуха) на получаемое значение интегральной оценки состояния объекта, а также продемонстрировать применимость методики расчета критерия информативности различных частот при вычислении значений интегральной оценки состояния объекта для обнаружения газов, представляющих интерес с точки зрения медицинской диагностики.

1. Газы-биомаркеры различных заболеваний

Моноокись азота (NO), аммиак (NH_3), метан (CH_4), перекись водорода (H_2O_2), этилен (C_2H_4) и др. являются типичными газообразными молекулами-биомаркерами, которые активно и в относительно больших количествах продуцируются в организме, играют в жизнедеятельности организма значительную роль и выделяются с дыханием [5]. Например, было установлено, что молекулы NO в организме активно участвуют в целом ряде биохимических и физиологических процессов [3]. В частности, NO является молекулой-нейромедиатором, т.е. вторичным мессенджером, участвующим в передаче нервных импульсов. С ее помощью регулируется тонус кровеносных сосудов. Выделение молекул NO способствует воспалительным процессам. Являясь мощным оксидантом, NO играет также бактериостатическую роль, т.е. участвует в первой линии антибактериальной защиты в дыхательных путях и желудке. Методы газового анализа могут быть эффективно применены для исследования NO в эпителии полых органов, когда образовавшаяся NO частично выходит в газовую среду и может быть зарегистрирована в несвязанном состоянии. В первую очередь это исследование и диагностика воспалительных процессов в респираторной системе (легкие, бронхи, носовые пазухи) [5] и в желудочно-кишечном тракте (желудок), газовая среда которых доступна без применения сложных специальных методов отбора проб.

Аммиак является одним из конечных продуктов азотистого обмена [5]. Образование аммиака происходит практически во всех органах и тканях (желудочно-кишечный тракт, мышцы, мозговая ткань, печень, почки). Содержание NH_3 в выдыхаемом воздухе отражает его содержание в венозной крови, поэтому может служить для оценки аммиачного статуса организма и факторов, изменяющих этот статус. Так как уровень NH_3 определяется множеством различных процессов, то специфичность диагностики отдельных процессов без применения специальных методов мала. Однако с помощью анализа выдыхаемого воздуха возможно выявление некоторых биохимических реакций, идущих с образованием NH_3 , если использовать изотопически модифицированные препараты, обогащенные стабильным ^{15}N .

Причиной образования CH_4 являются в основном процессы гниения, которые происходят с участием анаэробных метанобразующих бактерий [5]. В организме человека подобные процессы могут идти в кишечнике при переваривании пищи. В норме процессы гниения подавлены активностью пищеварительных ферментов, однако они могут активизироваться при нарушениях нормального процесса. В этом случае образующийся CH_4 диффундирует через стенки кишечника в кровь и далее с кровотоком попадает в легкие, где выходит в выдыхаемый воздух. Таким образом, детектирование эндогенного CH_4 в выдыхаемом воздухе может быть перспективным в основном для выявления в организме патологических процессов гниения и брожения, происходящих в пищеварительном тракте.

Перекись водорода является индикатором окислительного стресса. В работе [6] при анализе конденсата выдыхаемого воздуха перекись водорода представлена как биомаркер № 1. У детей-астматиков с различной тяжестью заболевания явно прослеживается взаимосвязь между выдыхаемой перекисью водорода, количеством эозинофилов в мокроте и гиперреактивностью дыхательных путей. При хронических обструктивных заболеваниях легких уровень перекиси водорода в выдыхаемом воздухе также возрастает.

Этилен (C_2H_4) является потенциальным маркером для контроля повреждений липидов клеточной мембраны при оксидативном стрессе [7].

2. Аппаратура и объекты исследований

Экспериментальные данные были получены с применением внутривибраторного лазерного оптико-акустического газоанализатора ИЛРА-1 на базе перестраиваемого по частоте волноводного CO_2 -лазера и его внерезонаторного аналога ЛГА-2 [8], предназначенных для детектирования газовых примесей, имеющих полосы поглощения в спектральном диапазоне длин волн 9,2–10,8 мкм, в воздухе. При использовании этих газоанализаторов возможно обнаружение в пробах сразу нескольких значимых с точки зрения медицинской диагностики газов, таких как

N_2O , NO_2 , NH_3 , CH_4 , C_2H_4 , C_2H_6 и H_2O_2 [4]. Благодаря своим конструктивным особенностям газоанализаторы позволяют работать с пробами малого объема ($2-5 \text{ см}^3$) и отключать прокачку при заборе пробы, что дает принципиальную возможность контроля газообмена биологических микроорганизмов.

Принцип действия данных газоанализаторов основан на оптико-акустическом эффекте, возникающем в результате поглощения газами лазерного излучения [4]. Лазерное излучение пропускается через ОА-ячейку с анализируемым газом. Если длина волны излучения совпадает с одной из линий поглощения исследуемого газа, то в объеме ячейки возникают возбужденные молекулы вследствие поглощения излучения. Затем в процессе вращательной и колебательно-поступательной (VT) релаксации газ нагревается и в замкнутом объеме ячейки возникает повышенное давление, которое регистрируется микрофоном. Регистрируется также энергия лазерного излучения. Отношение сигнала микрофона U к энергии возбуждающего лазерного излучения E называется ОА-сигналом $A(\lambda)$, который несет информацию о коэффициенте поглощения среды на данной длине волны λ :

$$A(\lambda) = \frac{U(\lambda)}{E(\lambda)} = \alpha \sum_i k_i(\lambda) c_i, \quad (1)$$

где α — чувствительность оптико-акустического детектора; c_i — концентрации поглощающих газов в исследуемом образце; $k_i(\lambda)$ — коэффициенты поглощения этих газов.

В качестве непосредственных объектов диагностики можно использовать следующие биопробы: выдыхаемый воздух, газовыделения культур бактерий, высеваемых с кожи и слизистых, продукты газообмена растений, кожные испарения.

3. Вычисление интегральной оценки

На состав газовыделений биообъектов влияет большое количество разнообразных внешних и внутренних факторов, и это отражается на спектре поглощения исследуемых газовых проб. Однозначно оценить состояние биосистемы, выделяя какие-либо конкретные линии в спектре поглощения и сопоставляя им специфические маркеры состояния, бывает достаточно трудно, поэтому особую важность приобретают обобщенные оценки спектра поглощения, основанные на методах интеллектуального анализа данных, под которым понимается выявление скрытых закономерностей или взаимосвязей между переменными в больших массивах данных с целью решения задач классификации, прогнозирования и т.п. [9]. Интегральные оценки состояния, построенные по совокупности интенсивностей поглощения на линиях спектра, могут оказаться достаточно чувствительными даже к небольшим изменениям в состоянии исследуемой системы.

Значение интегральной оценки состояния позволяет сделать целевой выбор из некоторого множества альтернатив, которые соответствуют эмпириче-

ски идентифицированным состояниям биосистемы [9]. Сравнение альтернатив осуществляется с помощью критериев или правил выбора, определяющих соответствующую технологию оценки состояния. Общий алгоритм оценивания состояния можно описать следующей последовательностью шагов.

1) Задание набора состояний $\{S_i | i \in \overline{1, M}\}$ системы S на основе экспертных знаний. Здесь M — количество различных состояний системы. Выделение различных состояний выполняется, как правило, группой высококвалифицированных врачей-экспертов. Оно носит альтернативный характер $S_i \cap S_j = \emptyset, \forall i \neq j$ и формулируется в терминах предметной области: «здоров — болен», «диагноз 1 — диагноз 2», «благоприятный — неблагоприятный прогноз» и т.п.

2) Формирование референтных групп объектов (пациентов), наиболее полно соответствующих представлениям экспертов об исследуемых состояниях (каждому состоянию соответствует своя референтная группа).

3) Измерение множества клинико-лабораторных показателей X_i для каждого из состояний S_i :

$$\{X_i | \mathbf{x}_{i,j}, i \in \overline{1, M}, j \in \overline{1, N_{S_i}}\}.$$

Здесь N_{S_i} — количество объектов, представляющих i -ю референтную группу.

4) Свертка множества показателей в одномерную количественную величину — интегральную оценку состояния $I_S: X \rightarrow I_S$. Этот шаг, как правило, базируется на построении соответствующей математической модели.

5) Сопоставление интервалов значений интегральной оценки и состояний, соответствующих экспертной классификации.

6) Верификация качества построенной интегральной оценки на множестве вновь предъявляемых объектов.

Отметим, что интегральные оценки не уменьшают значимости исходных показателей, которые также отражают особенности изучаемого состояния, они позволяют в обобщенном виде описать эти особенности и сопоставлять их со всем комплексом наблюдаемых в системе изменений.

В математической формулировке задача оценки состояния системы сводится к построению алгоритма и функционального отображения пространства признаков, характеризующих систему, в одномерное пространство интегральных оценок состояний этой системы, т.е. оценка состояния заключается в сопоставлении с каждым объектом некоторого числа, позволяющего количественно оценить близость данного объекта к заданному множеству объектов.

Для интегральной оценки спектра поглощения использовалась методика интегральной оценки, основанная на следующем подходе [9]. В качестве референтного состояния, по отношению к которому производится оценка состояния биосистемы, использовалось состояние системы, соответствующее здоровому организму. Пусть S_0 и S — заданные референтное и оцениваемое состояния, характеризующиеся

множествами объектов $\{\mathbf{b}_j | j \in N_{S_0}\}$ и $\{\mathbf{b}_i | i \in N_S\}$ соответственно. Здесь N_{S_0} и N_S — количество объектов, представляющих референтное и оцениваемое состояния. Количественно состояние некоторого объекта $\mathbf{b}_i \in S$ может быть охарактеризовано его мерой близости к референтному состоянию S_0 .

При выборе меры близости требуется учитывать конфигурацию области, занимаемой референтным состоянием, расположение оцениваемого объекта относительно нее в пространстве признаков, а также взаимное расположение объектов, соответствующих референтному состоянию. С учетом этих условий интегральную оценку состояния объекта \mathbf{b}_i , характеризующую его близость к состоянию S_0 , можно рассчитать следующим образом [9]:

$$I_{S_0}(\mathbf{b}_i) = d(\mathbf{b}_i, S_0) / D_{S_0}, \quad (2)$$

где $d(\mathbf{b}_i, S_0)$ — некоторая мера близости объекта \mathbf{b}_i к множеству S_0 ; D_{S_0} — мера компактности области, занимаемой в пространстве признаков объектами, относящимися к состоянию S_0 . Нормировка на величину D_{S_0} позволяет учесть вклад в получаемую оценку как конфигурации области S_0 , так и взаимного расположения объектов в ней. Практически это означает, что значение интегральной оценки тем больше, чем более компактной является область, занимаемая объектами референтной выборки и чем дальше от этой области расположен исследуемый объект.

4. Моделирование спектров поглощения

В данном разделе представлены результаты расчета интегральных оценок по формуле (2) для мо-

дельных спектров поглощения, имитирующих сканы спектров газоанализаторов, в диапазонах 931–956 и 966–984 см^{-1} , соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO_2 -лазера.

Спектры поглощения воздуха моделировались с помощью пакета программ LPM, предназначенного для имитационного моделирования задач трассового газоанализа на линиях излучения CO_2 -лазера [10]. К расчетным спектрам добавлялся случайный шум 0,1; 1 и 10%. Поскольку интегральная оценка характеризует близость исследуемого (анализируемого) объекта к заданному (референтному) множеству объектов, в каждой серии рассчитывались две группы спектров. Для референтной выборки было рассчитано 70 реализаций спектра, для анализируемого образца рассчитывалось 10 реализаций. Отдельная серия расчетов была проведена для оценки влияния размеров выборок, уровня и характера шума на получаемую величину интегральной оценки.

5. Результаты вычислений

Расчеты были проведены для смеси углекислого газа с азотом, моделирующей поверочную газовую смесь, использованную для калибровки газоанализаторов, и газовых смесей, моделирующих атмосферный (360 ppm CO_2) и выдыхаемый (2,5% CO_2) воздух с различной влажностью. Примеры модельных спектров с уровнем шума 10% представлены на рис. 1.

Поскольку содержание в атмосферном воздухе CO_2 и H_2O гораздо ниже, чем в выдыхаемом воздухе, то спектры для атмосферного воздуха располагаются ниже. Верхние графики соответствуют выдыхаемому воздуху, чем больше в пробе CO_2 и H_2O , тем выше уровень поглощения этих компонентов.

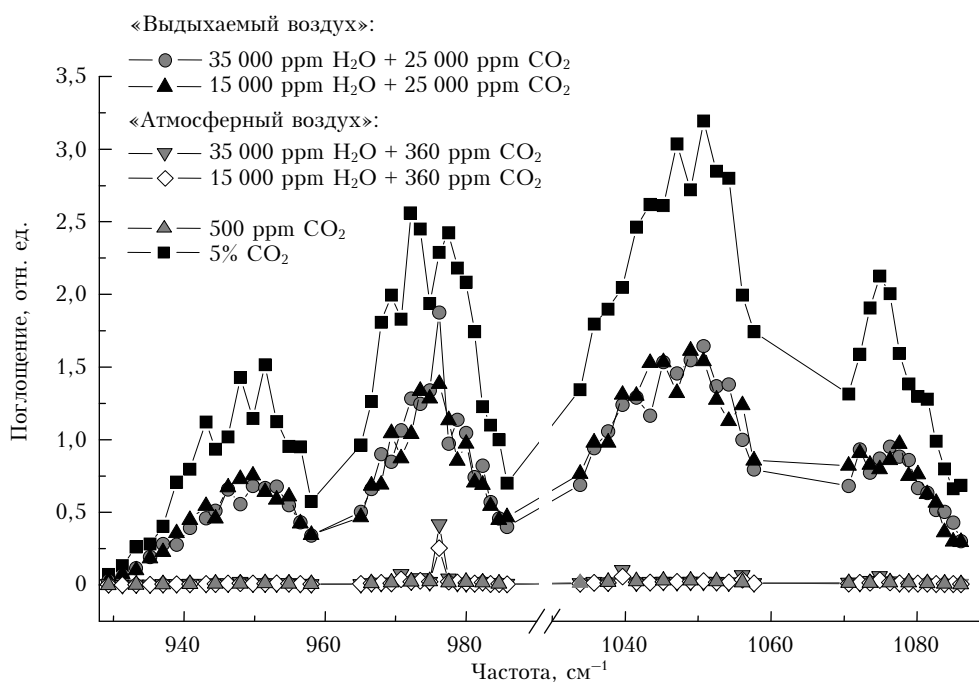


Рис. 1. Модельные спектры поглощения атмосферного и выдыхаемого воздуха на линиях генерации CO_2 -лазера в области 10 мкм. Шум измерения 10%

Из рис. 1 также видно, что повышение влажности анализируемой пробы приводит к увеличению сигнала на частоте $975,93\text{ см}^{-1}$, где расположена сильная линия поглощения водяного пара.

Первая серия расчетов посвящена исследованию влияния концентраций CO_2 , H_2O , H_2O_2 , C_2H_6 и NH_3 в анализируемом образце на получаемое значение интегральной оценки. В качестве референтной выборки использовались спектры смеси 360 ppm CO_2 и $15000\text{ ppm H}_2\text{O}$. Шум измерений 1%.

На рис. 2 представлены результаты расчета интегральных оценок (ИО) для трех образцов с различными концентрациями углекислого газа и для смесей углекислого газа и водяного пара в различных концентрациях, характерных для атмосферного воздуха различной температуры и влажности, выдыхаемого человеком воздуха и воздуха, обогащенного газовой выделениями растений.

Видно, что для различных образцов значения интегральных оценок существенно отличаются. С одной стороны, это дает основу для определения содержания газов по полученным значениям интегральных оценок, с другой — углекислый газ и водяной пар не представляют интереса при диагностике различных заболеваний, но отличия их концентраций в исследуемых образцах могут изменять получаемые значения интегральных оценок и искажать результаты диагностики. Можно отметить также, что при небольших концентрациях CO_2 (атмосферный воздух) изменение влажности влияет на полученную интегральную оценку, но при увеличении концентрации CO_2 влияние влажности становится очень слабым — точки для выдыхаемого воздуха, как и для газообмена растений, почти совпадают при изменении влажности образцов более чем вдвое в первом случае и втрое во втором.

На рис. 3 представлены значения интегральных оценок для трехкомпонентных смесей углекислого

газа и водяного пара с перекисью водорода или этаном, содержание которых в выдыхаемом воздухе может значительно меняться в зависимости от состояния здоровья.

Видно, что изменение концентрации перекиси водорода приводит к изменению значений интегральных оценок в обоих диапазонах, а изменение содержания этана изменяет только значение интегральной оценки в первом диапазоне, поэтому эти газы легко различимы при анализе. Однако следует отметить, что в выдыхаемом воздухе десятикратное изменение концентрации этана почти не влияет на значение интегральной оценки. Видимо, это обусловлено тем, что содержание углекислого газа в анализируемом образце значительно больше, чем в использованной при расчетах модельной референтной выборке, соответствующей атмосферному воздуху, и именно CO_2 и дает основной вклад в получаемое значение интегральной оценки. Таким образом, при исследованиях газовыделений биологических микрообъектов в качестве референтной выборки возможно использование проб атмосферного воздуха, но для диагностики заболеваний человека референтная выборка должна состоять из проб выдыхаемого человеком воздуха, например, здоровых лиц, чтобы избежать большого различия в концентрациях CO_2 в анализируемом и референтных образцах.

На рис. 4 для сравнения представлены значения интегральных оценок для смесей тех же концентраций углекислого газа и водяного пара с перекисью водорода или аммиаком.

Видно, что изменение концентрации анализируемого газа изменяет значения интегральных оценок в обоих диапазонах, точки смещаются приблизительно в одном направлении, поэтому разделение влияния перекиси водорода и аммиака при анализе может потребовать дополнительных усилий. Подчеркнем, однако, что только наибольшие концентрации перекиси

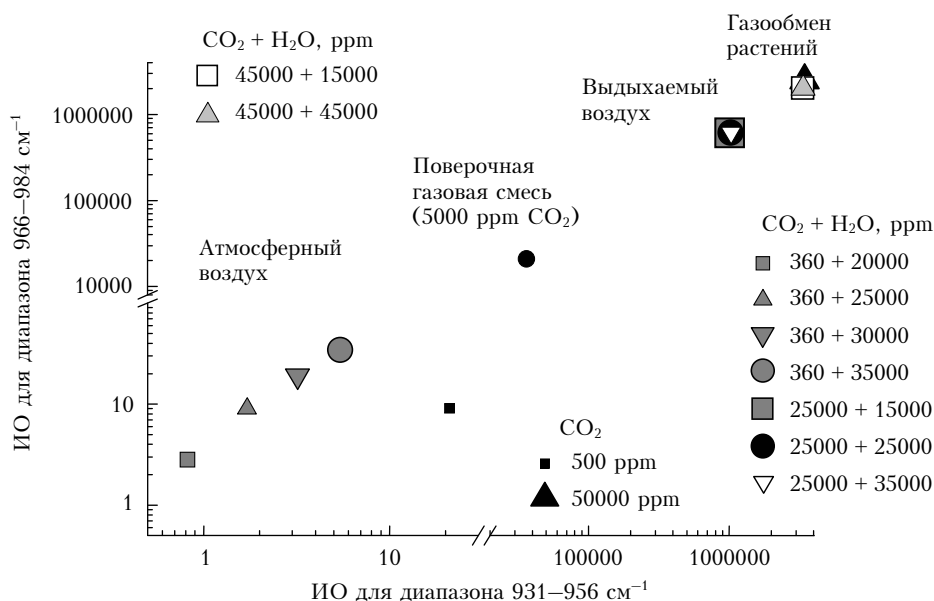


Рис. 2. Значения интегральных оценок для смесей углекислого газа и водяного пара в различных концентрациях. Референтная выборка образована сканами спектров смеси 360 ppm CO_2 и $15000\text{ ppm H}_2\text{O}$. Шум измерения 1%

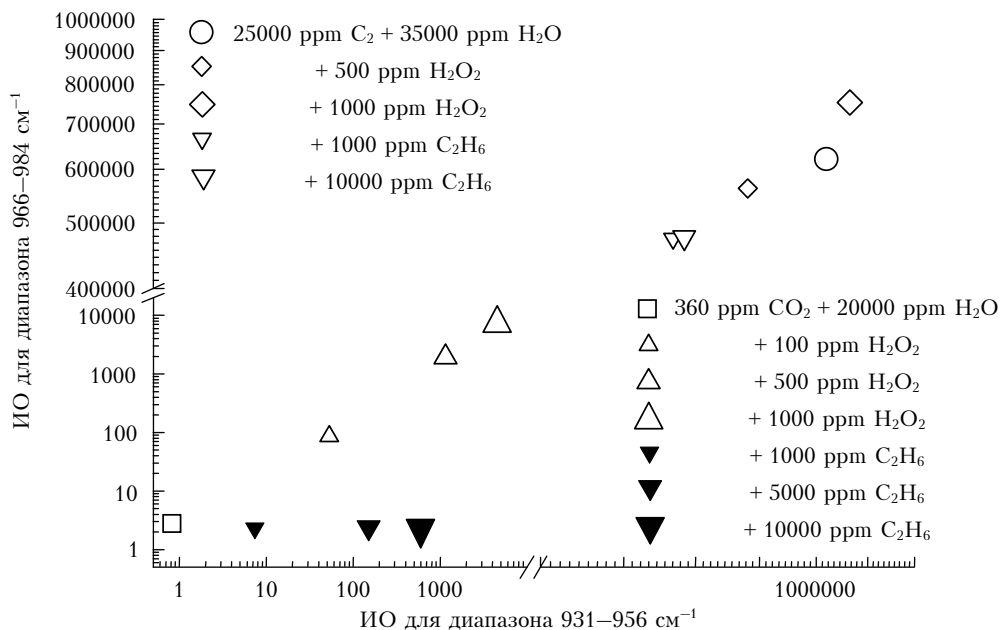


Рис. 3. Значения интегральных оценок для смесей углекислого газа и водяного пара с перекисью водорода или этаном. Референтная выборка образована сканами спектров смеси 360 ppm CO₂ и 15000 ppm H₂O. Шум измерения 1%

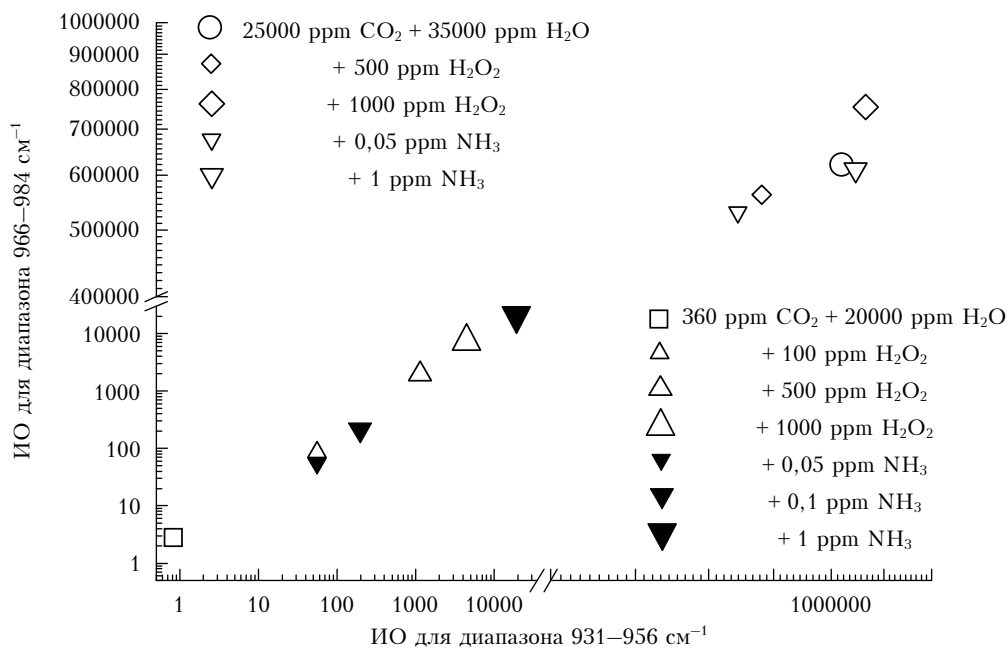


Рис. 4. Значения интегральных оценок для смесей углекислого газа и водяного пара с перекисью водорода или аммиаком. Референтная выборка образована сканами спектров смеси 360 ppm CO₂ и 15000 ppm H₂O. Шум измерения 1%

водорода, этана и аммиака, использованные в расчетах, больше предела обнаружения этих газов в атмосферном воздухе, поэтому определение концентраций этих газов в выдыхаемом человеком воздухе методами традиционного газоанализа вряд ли возможно.

В следующей серии расчетов исследовано влияние объемов анализируемой и референтной выборок на получаемое значение интегральной оценки. Как уже упоминалось, референтная выборка должна быть достаточной, чтобы отразить возможное многообра-

зие объектов, соответствующих референтному состоянию. Поскольку в реальных измерениях присутствует случайный компонент, который может влиять на получаемое значение интегральной оценки, желательно, чтобы анализируемая выборка также включала несколько реализаций спектра исследуемого объекта. Расчеты были выполнены для референтной газовой смеси, содержащей по 25000 ppm CO₂ и H₂O и имитирующей выдыхаемый воздух. Для анализируемой газовой смеси к этим компонентам

добавлялось от 50 до 1000 ppm H_2O_2 (увеличение концентрации перекиси водорода наблюдается у пациентов с бронхолегочными заболеваниями).

На рис. 5, а, б, в представлены значения интегральных оценок для диапазонов частот, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO_2 -лазера в зависимости от концентрации перекиси водорода в анализируемом образце при шуме измерений 0,1; 1 и 10% для 2, 5, 10, 20 и 30 сканов в анализируемой выборке.

Видно, что уровень шума оказывает существенное влияние на получаемое значение интегральной оценки. Это обусловлено, прежде всего, тем обстоятельством, что при уменьшении уровня шума точки в пространстве признаков, соответствующие отдельным реализациям сканов референтной выборки, сближаются, образуя более компактную область. Так как удаленность точек, соответствующих анализируемой выборке, от точек, соответствующих референтному состоянию, определяется не уровнем шума, а различиями в спектрах поглощения образцов, то расстояние между точками, соответствующими референтному и анализируемому состояниям, растет при уменьшении уровня шума. Видно также, что при низком уровне шума объем анализируемой выборки

слабо влияет на значение интегральной оценки, поэтому при шуме до 1–2% можно ограничиться всего 2–5 реализациями сканов, однако при шуме измерений 10% анализируемая выборка должна содержать не менее 10 реализаций.

На рис. 5, г представлены значения интегральных оценок в зависимости от концентрации перекиси водорода в анализируемом образце при шуме измерений 1% для 70 и 300 сканов в референтной выборке. Видно, что при увеличении объема референтной выборки значение интегральной оценки несколько снижается, поэтому при недостаточном объеме референтной выборки могут быть получены завышенные значения интегральной оценки, и, следовательно, состояние системы будет диагностировано как более далекое от референтного.

На основании проведенных расчетов можно заключить, что значения интегральной оценки для диапазонов, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO_2 -лазера, зависят от спектров поглощения, соответствующих анализируемому и референтному состояниям, поэтому вычисление интегральных оценок по сканам спектров поглощения выдыхаемого воздуха может быть использовано для диагностики заболеваний человека.

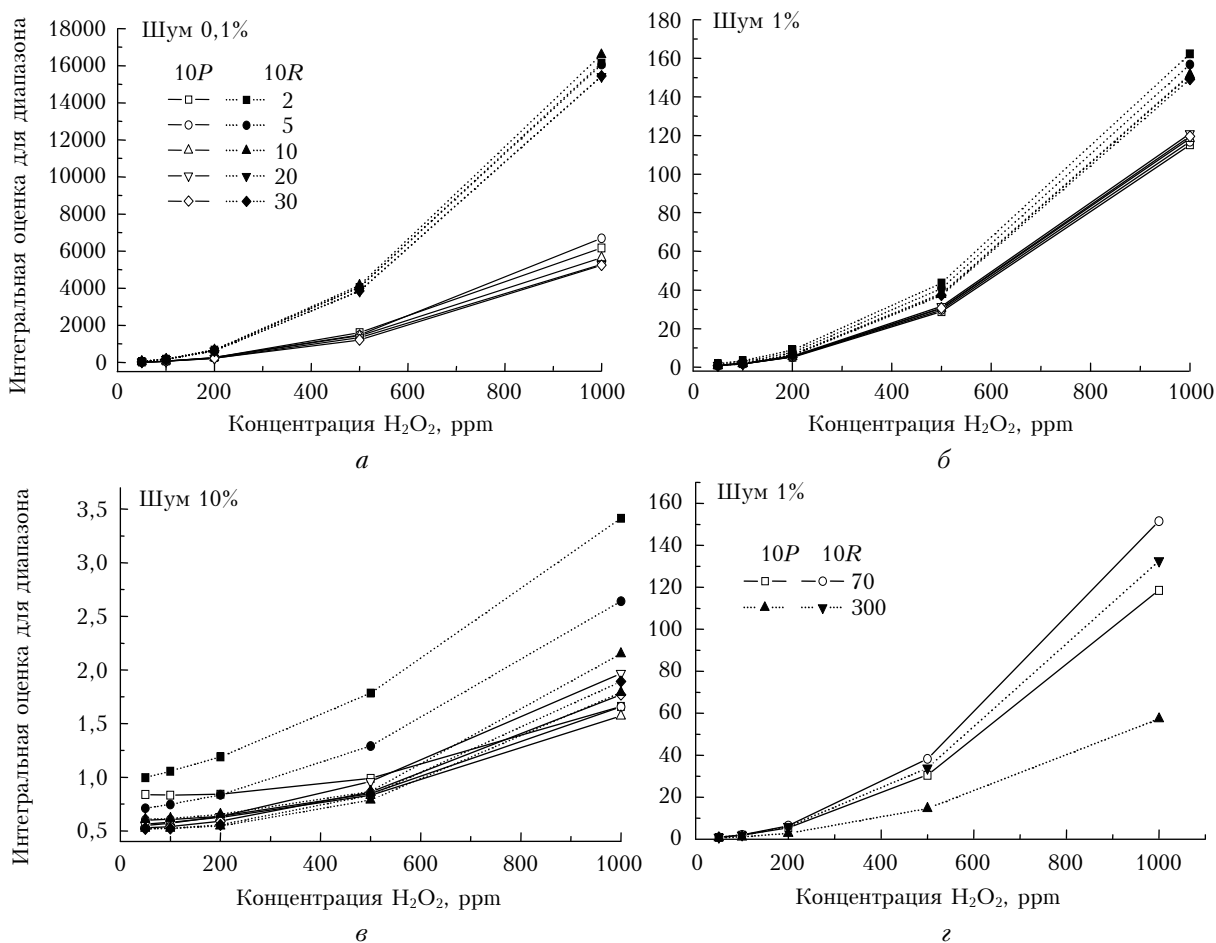


Рис. 5. Значения интегральных оценок в зависимости от концентрации перекиси водорода при шуме измерений 0,1 (а) 1 (б) и 10% (в) для 2, 5, 10, 20 и 30 сканов спектра в анализируемой выборке (референтная выборка 70 сканов); при шуме измерений 1% для 70 и 300 сканов в референтной выборке (анализируемая выборка 10 сканов) (г)

На рис. 6 представлены значения интегральных оценок для образцов выдыхаемого воздуха пациентов с различными заболеваниями.

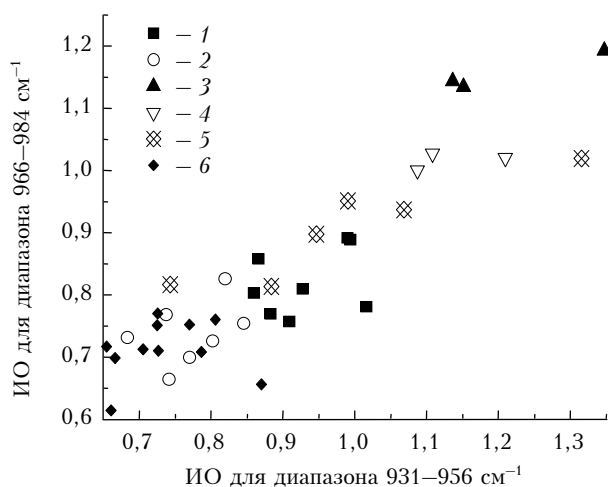


Рис. 6. Значения интегральных оценок состояния для пациентов с бронхиальной астмой (1), ишемической болезнью сердца (2), язвой желудка (3) и двенадцатиперстной кишки (4), пневмонией (5) и здоровых лиц (6)

В качестве референтной выборки использовались пробы выдыхаемого воздуха здоровых лиц. Референтная выборка включала 77 сканов. Расчеты были выполнены для пациентов с бронхиальной астмой, пневмонией, ишемической болезнью сердца, язвой желудка и язвой двенадцатиперстной кишки. Сканы спектров поглощения были зарегистрированы с помощью газоанализатора ИЛРА-1, для каждого пациента было проведено одно измерение. Для сравнения на рис. 6 представлены также значения интегральных оценок нескольких здоровых лиц из референтной выборки. Видно, что у пациентов с пневмонией значения интегральных оценок могут меняться в широких пределах, по значениям интегральных оценок можно выделить пациентов с астмой и язвенной болезнью, а значения интегральных оценок у пациентов с ишемической болезнью сердца практически не отличаются от значений интегральных оценок здоровых лиц.

Из рис. 5 видно, что при содержании перекиси водорода менее 200 ppm значения интегральной оценки мало меняются при изменении концентрации H_2O_2 даже при низком уровне шума, что снижает диагностическую привлекательность метода. Кроме того, уже указывалось, что близкие значения интегральной оценки могут быть получены при наличии в исследуемой смеси разных газов (см. рис. 4), соответствующих различным заболеваниям. Поэтому был проведен поиск наиболее информативных длин волн в указанных диапазонах, значение интегральной оценки на которых было бы наиболее чувствительно к наличию определенного компонента в исследуемой пробе. Для этого проводился расчет интегральной оценки на всех длинах волн диапазона на I_{all} и на всех длинах волн, исключая одну — I_λ .

Критерием информативности выбранной длины волны можно считать относительное изменение значения интегральной оценки при пропуске этой длины волны

$$R_\lambda = \frac{I_{all} - I_\lambda}{I_{all}}. \quad (3)$$

Было исследовано влияние характера шума и типа распределения плотности вероятности его значений на поведение критерия R_λ . Расчеты были выполнены для аддитивного и мультипликативного шума с уровнем 1% и с равномерным и нормальным распределением плотности вероятности его значений. Моделирование проведено для референтной газовой смеси, содержащей по 25 000 ppm CO_2 и H_2O . Для анализируемой газовой смеси к этим компонентам добавлялось от 50 до 1000 ppm H_2O_2 . Референтная выборка состояла из 70 сканов, анализируемая — из 10 сканов. Результаты расчетов и фрагмент спектра поглощения перекиси водорода на линиях генерации CO_2 -лазера представлены на рис. 7.

Видно, что поведение критерия R_λ повторяет наиболее характерные особенности спектра перекиси водорода — наибольшее значение критерия информативности было получено для частоты $980,913 \text{ см}^{-1}$, соответствующей наибольшему коэффициенту поглощения H_2O_2 на линиях генерации CO_2 -лазера в области 10 мкм, однако на конкретные значения критерия R_λ оказывают влияние характер шума (аддитивный или мультипликативный) и вид распределения случайной величины (равномерный или нормальный). Наличие отрицательных значений критерия R_λ может быть обусловлено тем, что при удалении из рассмотрения одной из частот изменяются размеры областей, соответствующих референтному и анализируемому состояниям, и значение интегральной оценки I_λ при удалении одной из частот может оказаться как меньше, так и больше, чем для всего диапазона.

Для иллюстрации работоспособности предложенной методики были проведены расчеты критерия информативности для сканов спектров поверочной газовой смеси $9,5 \text{ млн}^{-1} C_2H_4$ в азоте, зарегистрированных с помощью газоанализаторов ИЛРА-1 и ЛГА-2 (рис. 8).

В качестве референтной выборки использовались сканы спектров атмосферного воздуха. Из рис. 8 видно, что значения критерия информативности R_λ в основном лежат в интервале $\pm 0,3$, что свидетельствует о малой информативности большинства частот, однако в диапазоне $931-956 \text{ см}^{-1}$ наблюдается резко выраженный максимум на частоте $949,479 \text{ см}^{-1}$, соответствующий сильной линии поглощения этилена.

Таким образом, поведение критерия R_λ позволяет выделить длины волн, которым соответствуют наиболее характерные спектральные особенности, и по набору выделенных длин волн оценить наличие или отсутствие в исследуемом образце воздуха биомаркеров тех или иных заболеваний.

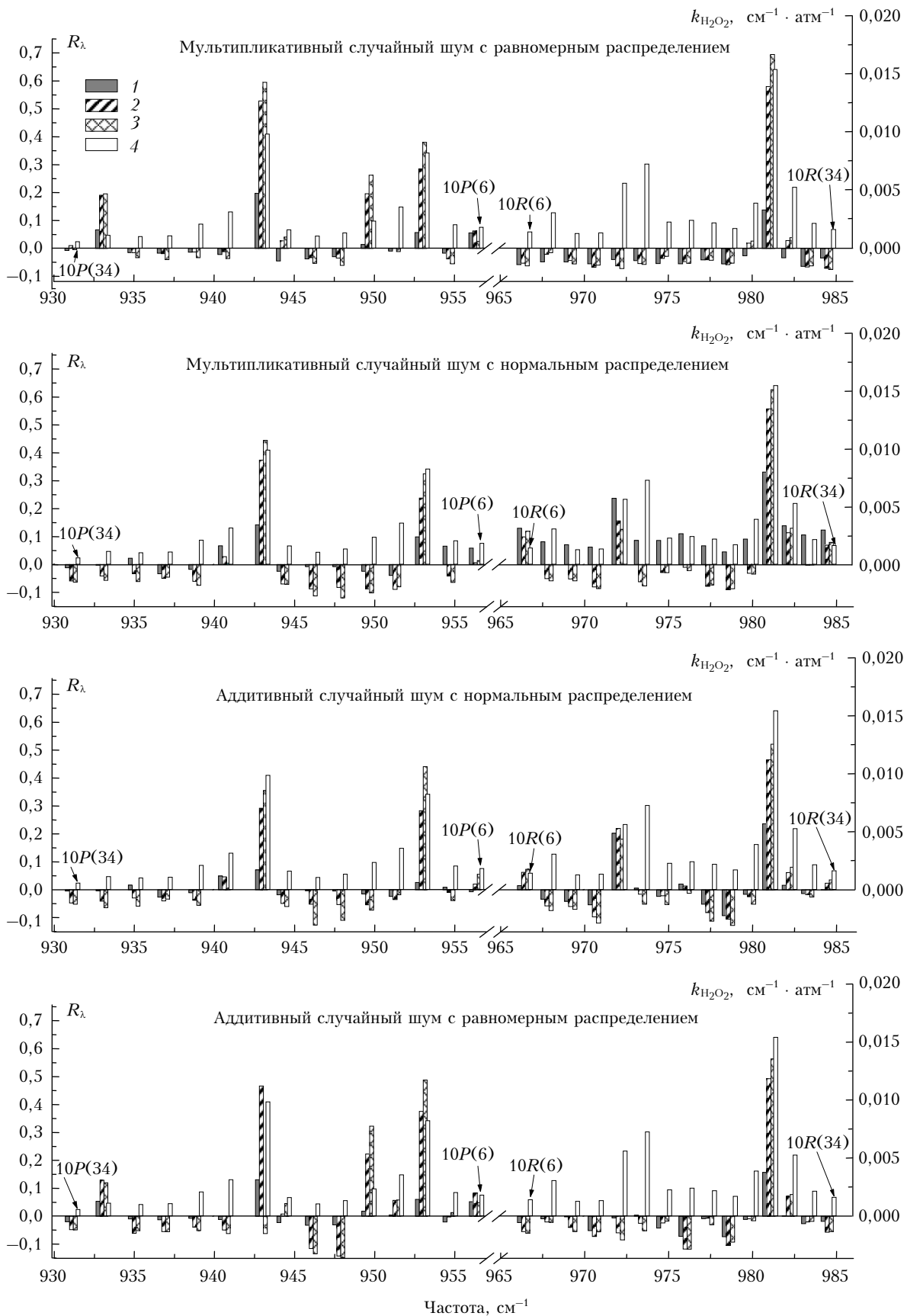


Рис. 7. Значения критерия R_λ для концентраций H_2O_2 50 (1), 200 (2) и 1000 ppm (3) в анализируемом образце и при различном характере шума с уровнем 1%. Фрагмент спектра поглощения H_2O_2 на линиях генерации CO_2 -лазера в области 10 мкм (4)

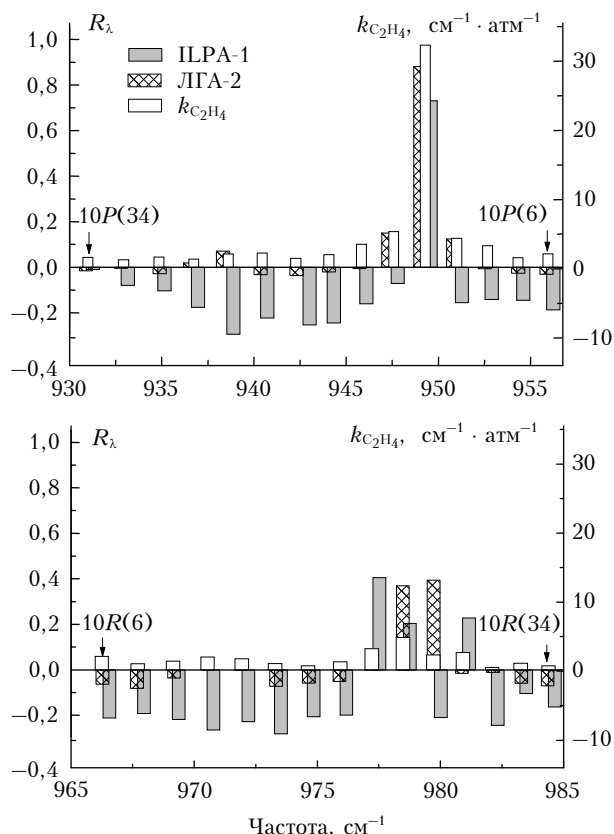


Рис. 8. Значения критерия R_λ для сканов спектров поворотной газовой смеси 9,5 ppm C_2H_4 в азоте, зарегистрированных с помощью газоанализаторов ИЛПА-1 и ЛГА-2. Референтное состояние – атмосферный воздух

Заключение

1. На основании проведенных расчетов можно заключить, что значения интегральной оценки для диапазонов, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO_2 -лазера, зависят от спектров поглощения, соответствующих анализируемому и референтному состояниям.

2. Для диагностики заболеваний человека по сканам спектров поглощения выдыхаемого воздуха при вычислении интегральных оценок состояния объекта в качестве референтной выборки необходимо использовать пробы воздуха, выдыхаемого людьми, например здоровыми лицами, так как это позволяет уменьшить влияние высоких концентраций углекислого газа и водяного пара.

3. Зависимость критерия информативности R_λ от частоты возбуждающего излучения отражает наиболее характерные особенности спектра поглощения анализируемой пробы по сравнению с референтным состоянием. В зависимости от того, какие частоты в спектре оказались наиболее информативными, можно судить о наличии тех или иных поглощающих газов в анализируемой пробе воздуха даже в тех случаях, когда применение методов традиционного газоанализа затруднительно.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (грант № 09-02-99038 p_офи), ФЦП (госконтракт № 02.740.11.0083) и АВЦП Министерства образования и науки РФ (грант № 2.1.1/3436).

1. Щербаков И.А. Предисловие // Труды Института общей физики им. А.М. Прохорова. 2005. Т. 61. С. 3–4.
2. URL: http://www.medicinform.net/human/fisiology2_1.htm
3. Степанов Е.В., Милев В.А., Селиванов Ю.Г. Лазерная ортомолекулярная медицинская диагностика // Успехи физ. наук. 2000. Т. 170. № 4. С. 458–462.
4. Козинцев В.И., Белов М.Л., Городничев В.А., Федотов Ю.В. Лазерный оптико-акустический анализ многокомпонентных газовых смесей. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2003. 352 с.
5. Бинги В.Н., Степанов Е.В., Чучалин А.Г., Милев В.А., Москаленко К.Л., Шулагин Ю.А., Янгуразова Л.Р. Высокочувствительный анализ NO , NH_3 и CH_4 в выдыхаемом воздухе с помощью перестраиваемых диодных лазеров // Труды Института общей физики им. А.М. Прохорова. 2005. Т. 61. С. 189–204.
6. Львова Л.В. Неинвазивный, информативный, доступный... // Провизор. 2004. № 2. (URL: http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N2/art_14.htm).
7. Weidmann D., Kosterev A.A., Roller Ch.Ch., Curl R.F., Fraser M.P., Tittel F.K. Monitoring of ethylene by a pulsed quantum cascade laser // Appl. Opt. 2004. V. 43. N 16. P. 3329–3334.
8. Карпузииков А.И., Шерстов И.В., Агеев Б.Г., Капитанов В.А., Пономарев Ю.Н. Лазерные сенсоры-газоанализаторы на основе интеллектуальных волноводных CO_2 -лазеров и резонансных оптико-акустических детекторов и их приложения // Оптика атмосф. и океана. 2007. Т. 20. № 5. С. 453–458.
9. Карась С.И., Кистенев Ю.В., Никуфорова О.Ю., Пеккер Я.С., Фокин В.А., Шаповалов А.В. Нелинейный анализ медико-биологических данных. Томск: Изд-во Томск. политехн. ун-та, 2006. 126 с.
10. Zuev V.V., Mitsel' A.A., Kataev M.Yu., Ptashnik I.V., Firsov K.M. Simulation of gas analysis of the atmosphere by long path method: Computer Code LPM // Comput. in Phys. 1995. V. 9. N 6. P. 649–656.

B.G. Ageev, Yu.V. Kistenev, O.Yu. Nikiforova, E.S. Nikotin, G.S. Nikotina, V.A. Fokin. Application of the integral estimation of the object state for the expired air analysis and the human disease diagnostics.

The influence of various factors (magnitude and character of measurement noise, the magnitude of both reference and analyzed samples, carbon dioxide and water vapor concentrations in the analyzed air probe) on the integral estimation of the object state was investigated, using methods of numerical simulation. It was shown that integral estimation calculation, using spectral scans of expired air in a region of the CO_2 laser generation, can be used for human disease diagnostics. Using the model and experimental data, it was also shown that the dependence of the self-descriptiveness criterion on the laser radiation frequency reflects the most specific peculiarities of the absorption spectrum of the analyzed probe.