

Разработка и оценка эффективности использования электрохимического прогностического критерия развития осложнений у пациентов после трансплантации почки



**М.М. Гольдин¹, А.К. Евсеев¹, А.Н. Ельков¹,
А.В. Пинчук¹, Т.Г. Царькова²**

¹ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва;

²ФГБОУ ВПО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва

Докладчик – Марк Михайлович Гольдин,
markmgold@gmail.com

**M.M. Gol'din¹, A.K. Evseev¹, A.N. El'kov¹,
A.V. Pinchuk¹, T.G. Tsar'kova²**

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow;

² D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow

В настоящее время осложнения у пациентов в послеоперационном периоде после трансплантации органов диагностируют и оценивают на основании анализа комплекса клинических и лабораторных данных о состоянии различных систем организма. Для указанной группы пациентов важно диагностировать состояние окислительно-восстановительной системы, при этом одним из методов ее оценки является измерение потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ) в плазме или сыворотке крови.

Целью данного исследования являлась разработка прогностического критерия оценки развития осложнений у пациентов с трансплантированными органами на основании статистического анализа величин ПРЦ в плазме крови.

Метод основан на измерении ПРЦ платинового электрода в плазме крови относительно хлоридсеребряного электрода сравнения, причем предварительно платиновый электрод подвергался электрохимической импульсной обработке

для приведения его поверхности к стандартному состоянию. В исследовании приняли участие 59 пациентов в раннем послеоперационном периоде (20–35 суток), всего было проведено 967 анализов. Статистическая обработка проведена с использованием программ STATISTICA 6,0 (StatSoft), EViews 8,0 (IHS Global Inc.) и IDE Microsoft Visual Basic 6,0.

Принимая во внимание, что отсутствие или наличие осложнения является качественной характеристикой, для оценки вероятности возникновения осложнений был использован метод пробит-анализа. Этот метод заключается в интерпретации функции стандартного нормального распределения как условной вероятности события. Так, вероятность (P) развития осложнения можно оценить согласно уравнению:

$$P = \Phi \cdot (\alpha + \beta \cdot \text{ПРЦ})$$

где α , β – коэффициенты, определяемые на основании метода максимума правдоподобия, Φ – функция нормального распределения.

ИТОГИ 6-й НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «МОСКОВСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ»

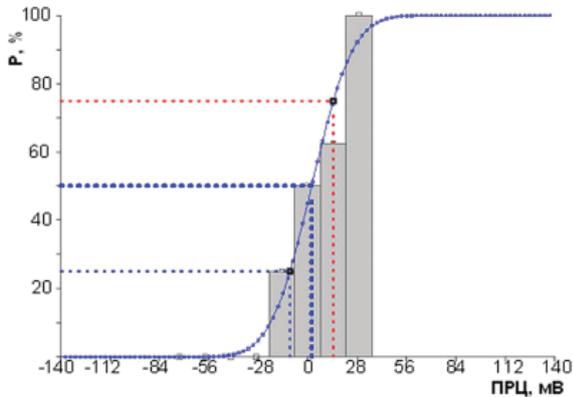


Рисунок. Пример расчета вероятности развития осложнения

Таким образом, согласно данным, приведенным на рисунке, использование метода пробит-анализа позволяет оценить вероятность развития осложнения в зависимости от величины ПРЦ на выбранные сутки послеоперационного периода, которая увеличивается по мере смещения потенциала в область положительных значений.

Разработка и оценка эффективности использования электрохимического прогностического критерия развития осложнений у пациентов после трансплантации почки

М.М. Гольдин, А.К. Евсеев, А.Н. Ельков, А.В. Пинчук, Т.Г. Царькова

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», РХТУ им. Д.И. Менделеева», Москва

Развитие метода в России
Основные научные публикации:

1. Goldin Mark M., Volkov A.G., Khabutiyu M.Sh., Kolosnikov V.A., Blanchard G.J., Evseev A.K., Goldin Mikhail M., Teselin Yu.O., Davydov B.V. Redox Potential Measurement in Aqueous Solutions and Biological Media // ECS Transactions, 2008, 11 (23), pp. 39
2. Khabutiyu M.Sh., Goldin M.M., Romasenko M.V., Volkov A.G., Hall P.J., Evseev A.K., Levina O.A., Alechenko E.I., Krylov V.V. Redox Potentials of Blood Serum in Patients with Acute Cerebral Pathology // ECS Transactions, 2010, 25 (19), pp. 63-71.
3. Khabutiyu Magdy S., Goldin Mark M., Evseev Anatoly K., Zhao Alexei V., Saltsko Anastasia A. Development of Diagnostic Criteria of Rejection Crises in Liver Transplantation by Redox Potential Measurements // ECS Transactions, 2011, 35 (35), pp. 45-50.
4. Хубутин М.Ш., Евсеев А.К., Чкало А.В., Александрова И.В., Гольдин М.М., Салтенко А.А. Мониторинг редокс-потенциала сыворотки крови для диагностики осложнений при лечении пациентов с трансплантированной печенью // Трансплантология, 2012, № 1-2, С. 60-64
5. Андреев В.Н., Евсеев А.К., Гарава Г.Р., Гольдин М.М. Совокупление редокс-потенциала и антиоксидантной активности сыворотки крови // Молекулярная медицина, 2013, № 4, С. 37-40.

Патент:
1. Хубутин М.Ш., Ваграмян Т.А., Гольдин М.М., Степанов А.А., Ян Бартола З.М., Евсеев А.К. Способ измерения редокс-потенциала биологических сред // Патент РФ № 2497107 С2, заявка 2012102137/28 от 24.01.2012, опуб. 27.10.2013. Бюл. № 30.

РАЗВИТИЕ МЕТОДА В МИРЕ

Европа: Компания Labo Tech Labortechnik GmbH (Lab. technology) Rostock, Germany
Работает на коммерческой основе, онкологические больницы 400€ + 60€ (logistic), научные публикации не обнаружены

США: Компания Ampio Pharmaceuticals Inc.
Работает с 2007 г. В 2013 г. образовала → Luoxis Diagnostics Englewood Hospital and Medical Center, NJ, USA

Научные публикации:
Biochemical and Biophysical Research Communications 2007
Journal of Neurotrauma 2009
Molecular Medicine Reports 2009
The Journal of trauma 2009

Patents: 1. Oxidative stress determination (2010)
2. Method and device for RP determination (2014)

Китай: Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine Hāngzhōu, China. Научные публикации:
Journal of Critical Care 2014
Redox Report 2014

РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Бьерн Норденстрем: **БИОЛОГИЧЕСКИ ЗАКРЫТЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЦЕПИ (1983)**
РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛ – интегральный показатель, отражающий Состояние окислительно-восстановительной системы организма в виде равновесия [прооксиданты (Ox)] / [антиоксиданты (Red)] и служит источником информации о состоянии организма

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_{ox}}{a_{red}}$$

МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ

Схема процесса измерения редокс-потенциала

Общий вид прибора для измерения редокс-потенциала

ТИПИЧНАЯ КРИВАЯ ЗАВИСИМОСТИ потенциал vs время в плазме крови

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_{ox}}{a_{red}}$$

$$E = a \cdot \lg(T) + b$$

ПРИЧИНЫ НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ИЗМЕРЕНИЙ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА

Основная причина – образование на поверхности платины смешанных оксидов переменной валентности

Состав оксидов меняется в результате взаимодействия платины с окислителями и восстановителями тестируемой среды и адсорбции белков плазмы. В результате изменяется измеряемый ПОТЕНЦИАЛ ПЛАТИНЫ

Стандартизация состава поверхностных оксидов – путь к воспроизводимости измерений

Разработан электрохимический метод обработки платинового электрода

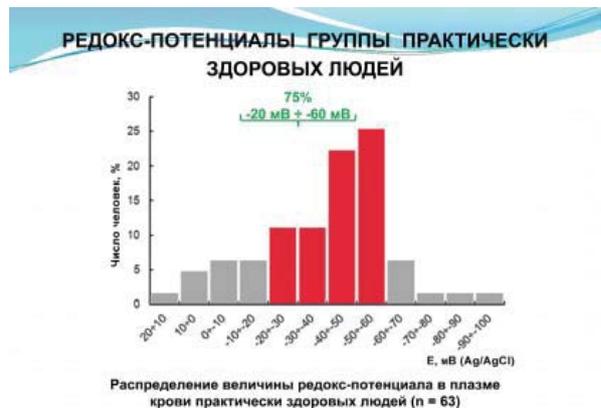
- ### ИССЛЕДОВАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:
- Отсроченная функция почечного трансплантата
 - Острое отторжение почечного трансплантата
 - Нефротоксичность на фоне лечения иммуносупрессорами
- Инфекционные осложнения:
- Пневмония
 - Пиелонефрит трансплантата
 - Сепсис

ПРИЧИНЫ НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ИЗМЕРЕНИЙ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЕЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ

1 – 0,1 M Na₂SO₄
 2 – 0,1 M Na₂SO₄ + 2,1 мМ Na₂S₂O₃
 3 – 0,1 M Na₂SO₄ + 4,0 мМ NaClO

1 – 0,1 M Na₂SO₄
 2 – 0,1 M Na₂SO₄ + 1 мМ аскорбиновой кислоты
 3 – 0,1 M Na₂SO₄ + 1 мМ α-токоферола
 4 – 0,1 M Na₂SO₄ + 1 мМ ионала
 5 – 0,1 M Na₂SO₄ + 1 мМ кверцетин дигидрата



МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ

Области применения диагностики в помощь измерения редокс-потенциала

- Нейрохирургия
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Болезни желудочно-кишечного тракта
- Трансплантация легкого
- Трансплантация почки
- Трансплантация печени
- Окислительный стресс

МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

НАЛИЧИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

$\Delta RP > 25 \text{ мВ}$

Пациент Р.
С 8-х по 14-е сутки осложнение в виде холестаза

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СРЕДНИХ ВЕЛИЧИН РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

- 1 – Практически здоровые люди (n = 63)
- 2 – Пациенты с острой церебральной патологией (n = 23)
- 3 – Пациенты после трансплантации почки (n = 59)
- 4 – Пациенты после трансплантации печени (n = 64)
- 5 – Пациенты после трансплантации легких (n = 11)

МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Пациенты с септическими осложнениями

Пациент Н.
1 – 1^я сут
2 – 9^я сут
3 – 16^я сут

Пациент С.
1 – 1^я сут
2 – 15^я сут
3 – 24^я сут

МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

ОТСУТСТВИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

$\Delta RP < 25 \text{ мВ}$

1 – Пациент К.
2 – Пациент Б.

МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА

Изменение коэффициента а в процессе послеоперационного мониторинга пациента Л. (1) и пациента Е. (2) БЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ

Изменение коэффициента а в процессе послеоперационного мониторинга пациента С. ПИЕЛОНЕФРИТ ТРАНСПЛАНТАТА

Пунктирными линиями обозначены границы области для практически здоровых людей.

$-13 > a > -8$

МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА

Статистические данные (количество измерений – 1974)

		БОЛЕЗНЬ	
		присутствует	отсутствует
ТЕСТ	Положительный	1616 (a – истинно положительные)	19 (b – ложноположительные)
	Отрицательный	395 (c – ложноотрицательные)	44 (d – истинно отрицательные)

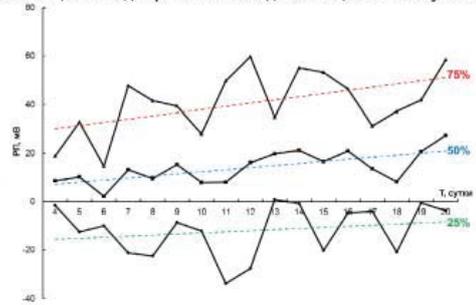
Статистические показатели метода измерения РП в плазме крови

Чувствительность ($Se = \frac{a}{a+c}$) – доля лиц с положительным результатом теста в популяции с заболеванием: **84,6%**
 Специфичность ($Sr = \frac{d}{b+d}$) – доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без заболевания: **69,8%**
 Точность ($Ac = \frac{a+d}{a+b+c+d}$) – доля правильных результатов теста в общем количестве результатов: **84,1%**

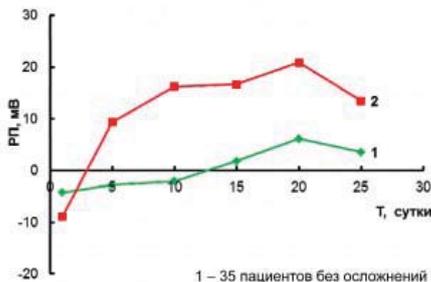
МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ

Пациенты с трансплантированной почкой

Вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде с помощью метода пробит-анализа для 59 пациентов по суткам



МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ



1 – 35 пациентов без осложнений
2 – 24 пациента с осложнениями

Выводы

1. Разработан метод измерения РП плазмы крови и создано устройство для его использования.
2. Определена область РП плазмы крови у практически здоровых людей.
3. Предложен диагностический критерий для выявления септических состояний и оценки эффективности лечения.
4. Разработан прогностический критерий определения вероятности развития осложнений у пациентов после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде на основе разницы величин РП при ежедневном мониторинге.
5. С помощью метода пробит-анализа показана высокая вероятность раннего прогнозирования осложнений у пациентов после трансплантации почки с помощью разработанного критерия.

МОНИТОРИНГ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ

Пробит-анализ

$$P = \Phi \cdot (\alpha + \beta \cdot E)$$

Φ – функция нормального распределения
 E – величина РП в биологической среде
 α, β – коэффициенты, определяемые на основании метода максимума правдоподобия

