

© О.А. Громова, Е.Ю. Егорова, И.Ю. Торшин, Н.В. Юдина, 2017

ВЕРИФИЦИРОВАННАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ШКАЛА «КАЛИЙ: ПЛАЗМА, ЭРИТРОЦИТЫ, МОЧА» (КПЭМ) ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ГОМЕОСТАЗА КАЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ

О.А. ГРОМОВА¹, Е.Ю. ЕГОРОВА¹, И.Ю. ТОРШИН², Н.В. ЮДИНА¹¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России² ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (МФТИ)

На основе анализа выборки пациентов (n=345, 50% мужчин) получена и верифицирована комплексная балльная шкала «Калий: плазма, эритроциты, моча» (КПЭМ). Шкала КПЭМ позволяет проводить неинвазивную оценку уровней калия в плазме крови, эритроцитах и моче пациентов на основе наблюдаемой симптоматики, данных анамнеза и опроса пациентов. На независимой контрольной выборке (n=175) установлено существование достоверных корреляций между экспериментально определёнными уровнями калия и оценками, полученными по шкале КПЭМ. Использование предлагаемой шкалы позволяет оценить состояние калиевого гомеостаза пациента ещё до проведения клинико-лабораторных анализов соответствующих биосубстратов.

Ключевые слова: калий, верифицированный опросник, недостаточность калия, интеллектуальный анализ данных

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Громова О.А., Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. Верифицированная комплексная шкала «Калий: плазма, эритроциты, моча» (КПЭМ) для неинвазивной оценки состояния гомеостаза калия у пациентов. Терапия. 2017;6(16):xx-xx

VERIFIED COMPLEX SCALE «POTASSIUM: PLASMA, ERYTHROCYTES, URINE» (CPEM) FOR NON-INVASIVE ASSESSMENT OF THE STATE OF POTASSIUM HOMEOSTASIS IN PATIENTS

O.A. GROMOVA¹, E.YU. EGOROVA¹, I.YU. TORSHIN², N.V. YUDINA¹¹ FGBOU VO Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia² FGAOU VO «Moscow Institute of Physics and Technology (State University)» (MIPT)

Based on the analysis of the sample of patients (n=345, 50% men), a complex scale scale «Potassium: Plasma, erythrocytes, urine» (PPEU) was obtained and verified. The PPEU scale allows non-invasive assessment of potassium levels in blood plasma, erythrocytes and urine of patients on the basis of observed symptoms, history and questioning of patients. Testing of the scale over an independent control sample (n=175) shown the existence of reliable correlations between the experimentally determined potassium levels and the estimates obtained by the PPEU scale. The use of the proposed scale makes it possible to assess the state of potassium homeostasis of the patient even before the clinical and laboratory analyzes of the corresponding biosubstrates.

Key words: potassium, verified questionnaire, potassium deficiency, intellectual data analysis.

Author declares lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Gromova O.A., Egorova E.YU., Torshin I.YU., Yudina N.V. Verified complex scale «Potassium: Plasma, erythrocytes, urine» (CPEM) for non-invasive assessment of the state of potassium homeostasis in patients. Therapy. 2017;6(16):xx-xx

ВВЕДЕНИЕ

Баланс между потоками ионов калия и натрия является принципиальным условием выживания и нормального функционирования клеток всех типов. Ионы калия принципиально необходимы для функционирования миоцитов и, в частности, гладкой мускулатуры сосудов и миокарда и для поддержания баланса вегетативной нервной системы [1]. Поэтому, адекватная обеспеченность организма калием чрезвычайно важна для нормофизиологического функционирования организма.

Наиболее точным способом оценки состояния калиевого гомеостаза и установления у пациента недостаточности калия является измерение уровня калия в таких биосубстратах пациента, как цельная кровь, плазма крови (ПК), эритроциты (ЭР), моча и др. Однако, клинико-лабораторная диагностика недостаточности калия является достаточно инвазивной процедурой, требует определенных затрат времени и средств.

Для более грубых оценок обеспеченности калием используются опросники диеты и/или балльные клинические шкалы. Использование балльных клинических шкал обосновано тем, что с недостаточностью калия ассоциированы различные клинические симптомы и, прежде всего, астения [3].

Астения (от др.-греч. ἀσθένεια — бессилие) — болезненное состояние, известное также как синдром хронической усталости. Астения (диагноз R53 по МКБ-10) проявляется повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нарушениями сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. Астения провоцируется в любом возрасте, в т.ч. и в молодом, в ответ на чрезмерную нагрузку на фоне неадекватного питания и нарушенного режима отдыха [4]. Отличительной чертой астении являются жалобы пациента именно на утомляемость, мышечную слабость, низкую умственную и физическую работоспособность. Ее дифференцируют от соматоформных расстройств, где в клинической картине преобладают жалобы на то или иное заболевание (гастрит, синдром раздраженной кишки, головная боль и т.д.).

Астения связана со снижением адаптационных резервов организма в любом возрасте. Казалось бы, в молодом возрасте адаптационные резервы должны быть максимальны. Однако, это происходит, как правило, только в идеале [5, 6]. Действительно, при правильном планировании рабочего времени, регулярных физических нагрузках и рациональном питании (содержащем нутриенты в количествах, соответствующих хотя бы нижним границам установленных норм [7]), молодые люди способны переносить значительные стрессовые нагрузки (жизнь в

обществе, для студентов — период сессии, большая учебная нагрузка) без ущерба для здоровья.

В противном случае, у студентов часто развивается т.н. «синдром информационной усталости», вегето-неврозы, психо-эмоциональное состояние становится неустойчивым, развивается зрительное перенапряжение и т.д. Студенты жалуются на «полное бессилие», причем часто оно сопровождается аномально низким артериальным давлением. Отметим, что путевки в санаторий/профилакторий наиболее активно востребованы студентами, предъявляющими жалобы на присутствие астении выраженную усталость, быструю утомляемость, бессилие, апатию и обморочные состояния. Эти симптомы встречаются чаще у девушек, чем у юношей.

Следует отметить, что астения часто сочетается с хроническим дефицитом калия (диагноз E87.6 «гипокалиемия» по МКБ-10) и магния (диагноз E61.2 «гипомагниемия»); низкое артериальное давление связано также с гипонатриемией (диагноз E87.1). Часто, роль дефицитов калия и магния недооценивается в терапии и профилактике астении, что значительно затрудняет лечение таких пациентов. Тем не менее, дефициты калия и магния не только характеризуются клинической симптоматикой, сходной с астенией (чувство усталости, сохраняющееся даже после сна и отдыха, быстрая утомляемость, нарушения сна, чувство тревоги, подавленность), но и имеют фундаментальное значение для развития гипотонии и астенизации нервной системы [6]. Поэтому, анализ клинической симптоматики может позволить, в принципе, оценивать состояние калий-магниевого гомеостаза пациента.

Основной проблемой с разработкой и применением балльных клинических шкал является, как правило, отсутствие достоверных корреляций между получаемыми балльными оценками и реально измеренными уровнями калия в крови и в других биосубстратах. В настоящей работе, представлены результаты построения и верификации клинической балльной шкалы, которую мы назвали «Калий: плазма, эритроциты, моча» (КПЭМ). Использование предлагаемой шкалы позволяет прогнозировать уровни калия в биосубстратах на основе клинической картины состояния пациента. Данная шкала построена с использованием современных методов машинного обучения и анализа биомедицинских данных: комбинаторной теории разрешимости и теории классификации значений признаков [8-13], которые позволяют достигнуть достаточно высокой аккуратности получаемых прогнозов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование соответствовало этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанным в соответствии с Хельсинской декла-

рацией с поправками от 2000 года и «Правилами клинической практики в РФ» от 1993 года. Все наблюдаемые были подробно информированы о проводимом исследовании, его целях, безопасности применения препарата, исходя из данных о его составе. Все добровольцы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Выборка пациентов. В исследование вошли 345 пациентов старше 18 лет (50% мужчин). Для каждого из пациентов в базу данных заносились данные антропометрии, динамометрии, фоновая и ортостатическая вариабельность ритма сердца (ВРС), все разделы шкалы стресса ИДИКС (условия и организация труда, субъективная оценка профессиональной ситуации, переживание острого стресса и др.), шкалы оценки вегетососудистой дистонии (шкала астении, тест САН), артериальное давление, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анамнез (110 диагнозов по МКБ-10), данные краткого опросника диеты, результаты осмотра состояния кожи и ее придатков, опросник по дефициту магния, опросники дефицитов витаминов, уровни витаминов в плазме крови, данные электроокулометрии и др. Всего, для каждого пациента было измерено значение 521 параметра. Пациенты (345 человек) были рандомизированы на 2 группы: «выборку обучения» (на основе которой настраивались веса признаков шкалы КПЭМ, $n=170$) и «контрольную выборку» (на основе которой верифицировалась шкала КПЭМ, $n=175$).

Кистевая динамометрия. Измерения проводились с помощью динамометра кистевого ДК-140. Динамометр берут в руку циферблатом внутрь. Руку вытягивают в сторону на уровне плеча и максимально сжимают динамометр. Проводятся по два измерения на каждой руке, фиксируется лучший результат. В норме средние показатели силы правой кисти (если человек правша) у мужчин - 35 - 50 кг, у женщин - 25 - 33 кг, средние показатели силы левой кисти обычно на 5 - 10 кг меньше. Любой показатель силы обычно тесно связан с объемом мышечной массы, поэтому при оценке результатов динамометрии важно учитывать и «абсолютную» силу (т.е. ту величину, которую показал динамометр), и «относительную», т.е. отнесенную к массе тела. Относительная сила вычисляется по формуле $\text{сила (\%)} = (\text{сила кисти, кг} / \text{масса тела, кг}) \times 100\%$. Относительная сила правой руки (у правшей) составляет 65 - 80% у мужчин и 48 - 50% у женщин.

Кардиоинтервалография для определения параметров вегетативной нервной системы. У обследуемых анализировались параметры вегетативной нервной системы на основе анализа ВРС с использованием 12-канального электрокардиографа «Поли-Спектр» («Нейрософт», Иваново) с пакетом специальных

программ (версии 2011 года). Использовались 2 методики: анализ ВРС в покое (в соответствии с Международным Стандартом 1996 г.) и анализ ВРС при проведении ортостатической пробы. Для стандартизации исследований выбрана предпочтительная длительность - 5 минут. К регистрации кардиоритмограммы приступали не ранее, чем 1,5-2 часа после еды в тихой, затемненной комнате с температурой 20-22°C. Перед регистрацией кардиоритмограммы студенты адаптировались в течение 5 минут. Запись осуществлялась в покое (5 минут) и в положении стоя (5 минут). Оценивались общая мощность спектра нейрогуморальной модуляции, уровни вагальных, гуморально-метаболических и симпатических влияний на сердечный ритм, баланс между симпатической и парасимпатической реактивностями вегетативной нервной системы.

Определение уровня калия и магния в плазме и в эритроцитах. Лабораторная диагностика уровня магния в эритроцитах проводилась методом абсорбционной спектрофотометрии на полуавтоматическом фотометре «StatFax 1904+» (США). Забор крови осуществлялся из локтевой вены в количестве 3 мл (жгут на руку желателен не накладывать, так как при сильном сдавливании уровень электролитов может быть завышенным, вследствие микротравматизации нестойких элементов тканей крови). Кровь на анализ бралась строго натощак, с 8:00 до 10:00. Кровь для исследования отбирали в пробирку с гепарином из расчета 5 мг (650 ЕД) на 1 мл крови или 1 капля (0,02 мг) на 5-10 мл крови. Концентрации калия и магния устанавливали по методу внутреннего стандарта (реагенты фирмы «HUMAN», Германия).

Интеллектуальный анализ данных. Был разработан уникальный формализм для нахождения метрических сгущений заданной размерности и выраженности, и создан проблемно-ориентированный формализм, включающий два комбинентарных подхода: бинарно-комбинаторный и метрический. Использование метрических карт не только позволило наглядно доказать фундаментальный факт - «дефицит магния является патофизиологическим ядром коморбидных патологий» - но и систематически рассмотреть весь массив взаимодействий между биомедицинскими параметрами на основе анализа метрических сгущений[8].

В настоящей работе, прогноз уровней калия в плазме крови, эритроцитах и моче производился посредством построения регрессионных моделей с использованием специального пакета программ для комбинаторного анализа разрешимости/регулярности и упомянутого выше анализа метрических сгущений. В результате, для уровней калия в каждом из исследованных биосубстратов были получены веса признаков, практическая приме-

Таблица 1. Первая часть оценки обеспеченности калием по комплексной шкале «Калий: плазма, эритроциты, моча» (КПЭМ) - прогнозирование уровней калия в плазме крови (K⁺(ПК)). Признаки упорядочены по убыванию весов признаков

Вес признака	Признак
+0.696	Артериальное давление в диапазоне нормы
+0.345	Ежедневные занятия физкультурой
+0.231	Занятия физкультурой 2 – 3 раза в неделю
+0.185	Хорошее самочувствие (со слов пациента)
+0.137	Положительный эмоциональный настрой пациента
+0.115	Занятия физкультурой 1 раз в неделю
-0.046	Гастрит
-0.077	Субъективная оценка утомляемости – 1 балл (слабая)
-0.112	Камни почек с камнями мочеточника (оксалаты)
-0.121	Длительно и часто болеющий
-0.121	Грипп
-0.154	Субъективная оценка утомляемости – 2 балл (средняя)
-0.158	Стигмы дизэмбриогенеза
-0.200	«Темные круги» вокруг глаз
-0.231	Субъективная оценка утомляемости – 3 балла (быстрая, выраженная)
-0.278	Гастродуоденит
-0.281	Гиперакузия
-0.286	Воспаление наружного слухового прохода
-0.307	Синдром раздраженного кишечника
-0.336	Рафинированные продукты питания
-0.351	Воспаление седалищного нерва (ишиас) и/или невралгия позвоночных нервов
-0.371	Ежедневное употребление алкогольных напитков, более 30 мл этанола в сутки (≥ 1 «drink»)
-0.379	Алкогольная жировая дистрофия печени
-0.383	Камни желчного пузыря
-0.406	Внутриутробная гипоксия
-0.407	Пневмония
-0.418	Повышенная судорожная готовность и/или судороги икроножных мышц и/или судорожные подергивания
-0.420	Частые головные боли
-0.452	Ларингит
-0.565	Флебит и/или тромбоз флебит

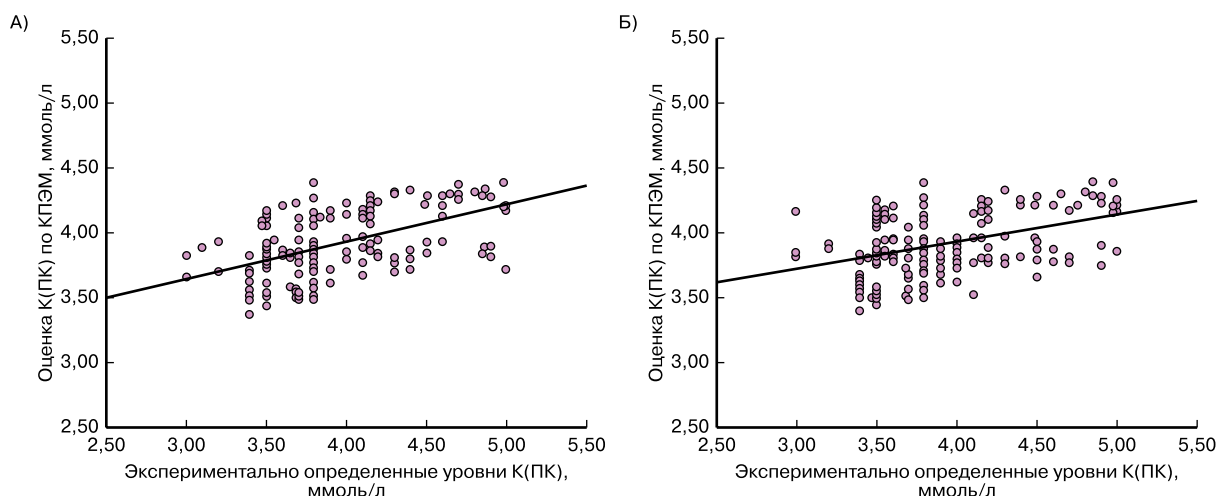
Примечание. Для проведения прогнозирования уровней K⁺(ПК) нужно суммировать веса признаков, наблюдаемых у конкретного пациента, определить знак полученной суммы и модуль суммы. Затем, необходимо извлечь квадратный корень из модуля суммы, умножить полученное значение корня из модуля суммы на 0.258. Если знак суммы отрицательный, то полученный результат надо вычесть из 3.93, а если знак суммы положительный, то полученный результат необходимо прибавить к 3.93. В результате этих операций вычисляется оценка уровней K⁺(ПК), единицы измерения – ммоль/л. Стандартное отклонение (погрешность) оценки K⁺(ПК) составляет, в среднем, 0.42 ммоль/л. Диапазон нормы уровней - от 3.50 до 5.00 ммоль/л. Значение полученной оценки менее 3.50 ммоль/л соответствует гипокалиемии в плазме крови обследуемого пациента.

Таблица 2. Вторая часть оценки обеспеченности калием по комплексной шкале «Калий: плазма, эритроциты, моча» (КПЭМ) - прогнозирование уровней калия в эритроцитах, K⁺(ЭР). Признаки упорядочены по убыванию весов признаков

Вес признака	Признак
+28.1	Артериальное давление в диапазоне нормы (1 – да, 0 – нет)
+9.14	Хорошее самочувствие (1 – да, 0 – нет)
+5.84	Прием витаминных комплексов (курсами) 1-2 раза/год (1 – да, 0 – нет)
+0.33	Динамометрия (правая рука), кг
-0.76	Возраст, лет
-2.09	Число ОРВИ в год
-4.63	Гиподинамия (1 – да, 0 – нет)
-5.34	J20.9 Острый бронхит неуточненный (1 – да, 0 – нет)
-5.86	J10.0 Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован (1 – да, 0 – нет)
-6.29	Режим дня нарушен (1 – да, 0 – нет)
-7.31	Жалобы на снижение памяти (1 – да, 0 – нет)
-7.34	Рафинированные продукты питания (1 – да, 0 – нет)
-7.74	Иммунодефицит (1 – да, 0 – нет)
-8.24	Беспокойный сон (движения во сне, бруксизм) (1 – да, 0 – нет)
-8.27	Симптом прикладывания (0 - нет, 1 – 1 раз, 2 - 2,3 раза, 3 – более 3-х раз)
-8.35	Спазмы (баллы от 0 до 3)
-9.19	I84 Геморрой (1 – да, 0 – нет)
-11.1	N94.3 Предменструальный синдром (1 – да, 0 – нет)
-14.3	Темные круги под глазами (1 – да, 0 – нет)
-16.2	F10 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя (1 – да, 0 – нет)
-18.0	D50.8 Другие железодефицитные анемии (1 – да, 0 – нет)
-22.9	M54.30 Ишиас (1 – да, 0 – нет)
-29.5	Гиперакузия (1 – да, 0 – нет)

Примечание. Для проведения прогнозирования уровней K⁺(ЭР) нужно умножить наблюдаемое значение признака (возраст, число ОРВИ в год, и т.п.) на вес признака и суммировать по всем признакам, перечисленным в таблице, после чего определить знак полученной суммы и модуль суммы. Затем, необходимо извлечь квадратный корень из модуля суммы, умножить полученное значение корня из модуля суммы на 1.95. Если знак суммы отрицательный, то полученный результат надо вычесть из 72, а если знак суммы положительный, то полученный результат необходимо прибавить к 72. В результате этих операций вычисляется оценка уровней K⁺(ЭР), единицы измерения – ммоль/л. Стандартное отклонение получаемой таким образом оценки K⁺(ЭР) составляет, в среднем, 11 ммоль/л. Диапазон нормы уровней - от 70 до 112 ммоль/л, так что значение полученной оценки менее 70 ммоль/л соответствует гипокалиемии в эритроцитах обследуемого пациента.

Рис. 1. Верификация прогнозирования уровней K^+ (ПК) по комплексной шкале КПЭМ. А) Обучающая выборка пациентов ($n=170$), коэффициент корреляции $r=0,50$ ($P<0,001$); Б) Контрольная выборка ($n=175$), коэффициент корреляции $r=0,41$ ($P<0,001$)



нимости которых была протестирована на независимой контрольной выборке пациентов ($n=175$). Подробные описания полученных наборов признаков представлены далее.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования была получена верифицированная комплексная шкала «Калий: плазма, эритроциты, моча» (КПЭМ) для прогнозирования уровней калия у пациентов. Данная шкала состоит из трех частей для оценки обеспеченности калием: прогнозирование уровней калия в плазме крови (K^+ (ПК)), прогнозирование уровней калия в эритроцитах (K^+ (ЭР)), прогнозирование уровней калия в моче (K^+ (М)).

В табл. 1 представлена первая часть оценки обеспеченности калием по шкале КПЭМ - прогнозирование уровней K^+ (ПК); в примечании к таблице описан способ применения этой части КПЭМ. Наличие у пациента признаков с положительными значениями весов (артериальное давление в диапазоне нормы, регулярные занятия физкультурой и др.) соответствует лучшей обеспеченности калием организма и более высокому уровню калия в плазме крови. Признаки с отрицательными значениями весов соответствуют, преимущественно, наличию у пациента состояний, коморбидных с недостаточной обеспеченностью калием (например, наличие у пациента флебита и/или тромбоза, ларингита, частых головных болей, судорог и др.), отдельным симптомам дефицита калия («темные круги» вокруг глаз, гиперкалузия и др.), нарушениям диеты (рафинированные продукты питания), вредным привычкам (ежедневное употребление алкогольных напитков), данным анамнеза (внутриутробная гипоксия, стигмы дизэмбриогенеза и др.).

Верификация первой части шкалы КПЭМ с использованием независимой выборки пациентов (рис. 1) показала, что прогнозируемые значения уровней калия в плазме крови находятся в статистически достоверной корреляции с экспериментально определенными уровнями K^+ (ПК). При этом, значения коэффициента корреляции между прогнозируемыми и экспериментальными уровнями K^+ (ПК) достаточно близки для обучающей ($r=0,50$) и контрольной ($r=0,41$) выборок пациентов.

В табл. 2 представлена вторая часть оценки обеспеченности калием по шкале КПЭМ - прогнозирование уровней K^+ (ЭР); в примечании к таблице описан способ применения этой части шкалы КПЭМ. Наличие у пациента нормотонии, хорошего самочувствия, более высокого результата динамометрии правой руки соответствовало более высоким уровням калия в эритроцитах. Наоборот, наличие у пациента гиперкалузии, темных кругов под глазами, судорог икроножных мышц, «симптома прикладывания», иммунодефицита, более старший возраст пациента и др. соответствовали более низким уровням K^+ (ЭР).

В частности, установлена обратная корреляция между уровнями K^+ (ЭР) и возрастом: уровни калия были достоверно ниже у более старших пациентов, так что повышение возраста на 1 год соответствовало снижению уровней K^+ (ЭР), в среднем, на 0,77 ммоль/л (рис. 2А). Более высокие результаты динамометрии соответствовали более высоким уровням K^+ (ЭР): повышение результата динамометрии правой руки на 1 кг соответствовало повышению K^+ (ЭР) на 1,69 ммоль/л (рис. 2В).

Достаточно информативным клиническим признаком снижения уровней K^+ (ЭР) у взрослых явился т.н. «симптом прикладывания» (поддержка рукой головы из-за усталости шеи) [VRS-STATIA].

УДОБНАЯ ФОРМА*

Панангин® Форте

усиленная формула с калием и магнием
для стабильной работы сердца**



КАЛИЙ укрепляет сердечную мышцу
и обеспечивает стабильный сердечный ритм



МАГНИЙ предотвращает спазм сосудов
и повышает их эластичность



www.panangin.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ОАО "ГЕДЕОН РИХТЕР" (Венгрия) г. Москва: 119049, г. Москва,
4-й Добрынинский переулок, дом 8, тел. 495-987-15-55, факс 495-987-15-56. E-mail: centr@g-richter.ru

Информация для специалистов. Рег. номер в РФ - № ЛП-002814 от 13.01.2015 г.

*одна таблетка Панангина® Форте вместо двух таблеток Панангина® на один прием. **по сравнению с препаратом Панангин® таб. №50.

Рис. 2. Корреляции между уровнями $K^+(ЭР)$ и некоторыми числовыми показателями состояния пациентов. А) $K^+(ЭР)$ и возраст; Б) $K^+(ЭР)$ и результаты динамометрии; В) $K^+(ЭР)$ и интенсивность проявления «симптом прикладывания»

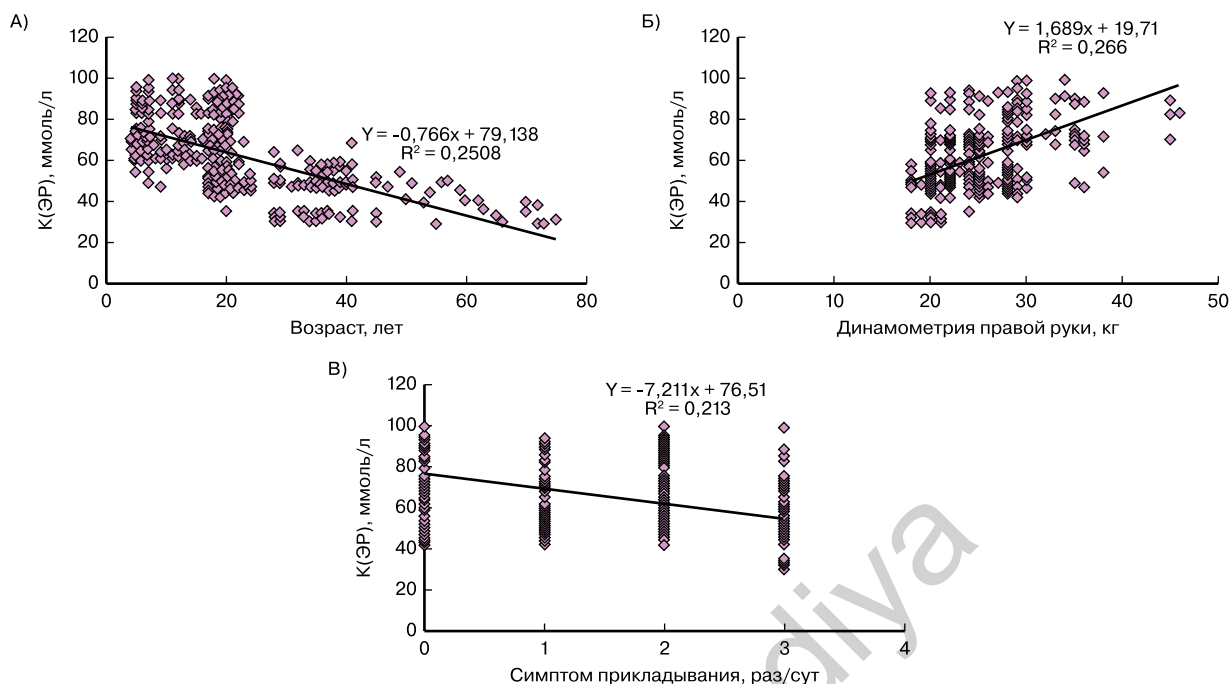
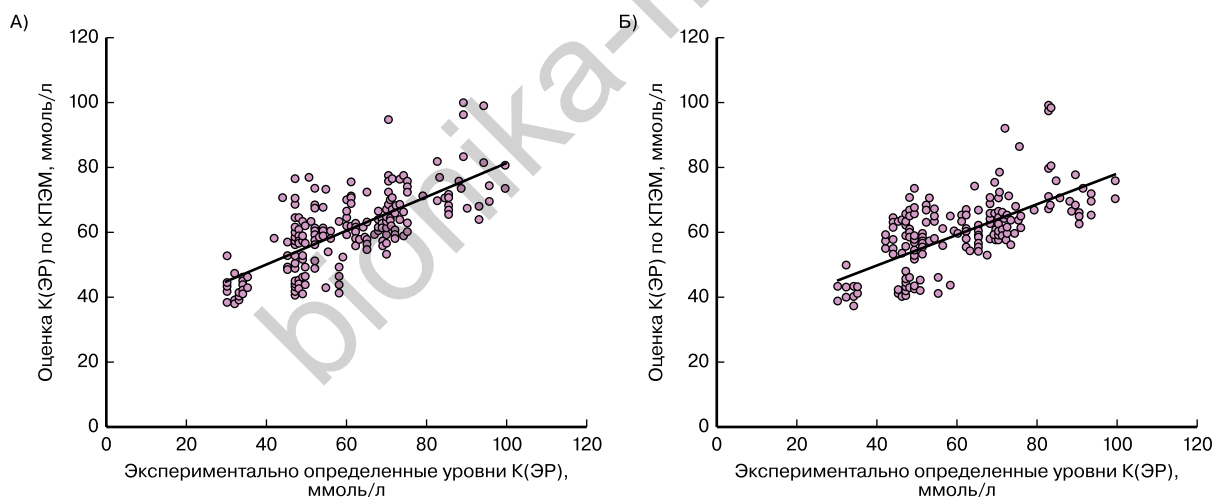


Рис. 3. Верификация прогнозирования уровней $K^+(ЭР)$ по комплексной шкале КПЭМ. А) Обучающая выборка пациентов ($n=170$), коэффициент корреляции $r=0,72$ ($P<0,0001$); Б) Контрольная выборка ($n=175$), коэффициент корреляции $r=0,65$ ($P<0,0001$)



Из физиологии хорошо известно, что калий участвует в процессах сокращения поперечнополосатой и гладкой мускулатуры. Поэтому низкая обеспеченность калием снижает силу скелетной мускулатуры и уменьшает тонус мышц спины и шеи. Число случаев «прикладывания» в течение рабочего/учебного дня отражает степень утомляемости мышц и, соответственно, зависит от обеспеченности калием. Настоящий анализ показал, что каждое дополнительное «прикладывание», отмеченное у пациента, соответствовало снижению уровней $K^+(ЭР)$, в среднем, на 7.2 ммоль/л (рис. 2В, вес признака: -8.27).

Интересно отметить, что в процессе построения второй части шкалы КПЭМ было установлено, что уровни $K^+(ЭР)$ зависят и от обеспеченности другими микронутриентами. В частности, при ем витаминных комплексов (курсами по 1-2 мес. не менее 1-2 раз/год) способствовал повышению уровней $K^+(ЭР)$ (в среднем, на 4.9 ммоль/л, вес признака: +5.84), а наличие железодефицитной анемии, наоборот, способствовало достоверному снижению уровней $K^+(ЭР)$ (в среднем, на 8.5 ммоль/л, вес признака: -18.0).

Верификация второй части шкалы КПЭМ с использованием независимой выборки пациентов

Таблица 3. Третья часть оценки обеспеченности калием по комплексной шкале «Калий: плазма, эритроциты, моча» (КПЭМ) - прогнозирование уровней калия в моче ($K^+(M)$). Признаки упорядочены по убыванию весов признаков

Вес признака	Признак
+2.71	Нормотония (1 – да, 0 – нет)
-0.10	Судороги (1 – да, 0 – нет)
-0.15	Беспокойный сон (движения во сне, бруксизм) (1 – да, 0 – нет)
-0.27	Гиперакузия (1 – да, 0 – нет)
-0.31	Толерантность к глюкозе (1 – да, 0 – нет)
-0.66	Рафинированные продукты питания (1 – да, 0 – нет)
-0.69	G44.2 Головная боль напряжения (1 – да, 0 – нет)
-0.72	Симптом прикладывания (0 – нет, 1 – 1 раз, 2 – 2,3 раза, 3 – более 3х)
-0.81	Темные круги под глазами (1 – да, 0 – нет)
-1.00	K86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии (1 – да, 0 – нет)
-1.03	K80 Камни желчного пузыря с острым холециститом (1 – да, 0 – нет)

Примечание. Для проведения прогнозирования уровней $K^+(M)$ нужно суммировать веса признаков, наблюдаемых у конкретного пациента, определить знак полученной суммы и модуль суммы. Затем, необходимо извлечь квадратный корень из модуля суммы, умножить полученное значение корня из модуля суммы на 0.508. Если знак суммы отрицательный, то полученный результат надо вычесть из 2.36, а если знак суммы положительный, то полученный результат необходимо прибавить к 2.36. В результате этих операций вычисляется оценка уровней $K^+(M)$, единицы измерения – ммоль/л. Стандартное отклонение оценки $K^+(M)$ составляет, в среднем, 0.54 ммоль/л, диапазон нормы – от 1.50 до 3.5 ммоль/л. Значение полученной оценки менее 1.50 ммоль/л соответствует снижению содержанию калия в моче обследуемого пациента.

(рис. 3) показала, что прогнозируемые значения уровней калия в эритроцитах по шкале КПЭМ находятся в статистически достоверной корреляции с экспериментально определенными уровнями $K^+(ЭР)$. При этом, значения коэффициента корреляции между прогнозируемыми и экспериментальными уровнями $K^+(ЭР)$ достаточно высоки как для обучающей ($r=0.72$), так и для контрольной ($r=0.65$) выборки пациентов.

В табл. 3 представлена третья часть оценки обеспеченности калием по шкале КПЭМ - прогнозирование уровней калия в моче, $K^+(M)$. Из перечисленных в табл. 3 признаков, только нормотония (вес признака: +1.512) была ассоциирована с положительным вкладом в уровни $K^+(M)$. Остальные признаки характеризовались отрицательными значениями весов и соответствовали клинической

Таблица 4. Пример прогноза концентрации $K^+(ПК)$ по данным о пациенте (А., 45 лет)

Признак	Вес признака
Темные круги вокруг глаз	-0.200
Гастродуоденит	-0.278
Синдром раздраженного кишечника	-0.307
Рафинированные продукты питания	-0.336
Ежедневное употребление алкогольных напитков, более 30 мл этанола в сутки (≥ 1 «drink»)	-0.371
Алкогольная жировая дистрофия печени	-0.379
Внутриутробная гипоксия	-0.406
Повышенная судорожная готовность и/или судороги икроножных мышц и/или судорожные подергивания	-0.418
Частые головные боли	-0.420
Итого	-3.115

симптоматике дефицита калия (темные круги под глазами, гиперакузия, головная боль напряжения, симптом прикладывания, нарушения сна, судороги) и, также, наличию у пациента состояний, коморбидных недостаточной обеспеченности калием (хронический панкреатит алкогольной этиологии, камни желчного пузыря с острым холециститом, толерантность к глюкозе).

Верификация третьей части шкалы КПЭМ с использованием независимой выборки пациентов (рис. 4) показала, что прогнозируемые по шкале КПЭМ значения уровней калия в моче находятся в статистически достоверной корреляции с экспериментально определенными уровнями $K^+(M)$. При этом, значения коэффициента корреляции между прогнозируемыми и экспериментальными уровнями $K^+(M)$ достаточно близки для обучающей ($r=0.57$) и контрольной ($r=0.54$) выборки пациентов.

Таким образом, три части шкалы КПЭМ позволяют прогнозировать концентрации калия в плазме крови (1), в эритроцитах (2) и в моче (3) пациента на основании данных опроса, осмотра, анамнеза и динамометрии пациента. При этом, с большей обеспеченностью калием ассоциированы артериальное давление в диапазоне нормы, хорошее самочувствие пациента, регулярные занятия физкультурой, прием витаминных комплексов. Различные заболевания в анамнезе, регулярное употребление алкоголя, прием рафинированных продуктов и глюкозотолерантность отрицательно сказываются на уровнях калия в исследуемых биосубстратах.

Рис. 4. Верификация прогнозирования уровней $K^+(M)$ по комплексной шкале КПЭМ. А) Обучающая выборка пациентов ($n=170$), коэффициент корреляции $r=0,57$ ($P<0,001$); Б) Контрольная выборка ($n=175$), коэффициент корреляции $r=0,54$ ($P<0,001$)

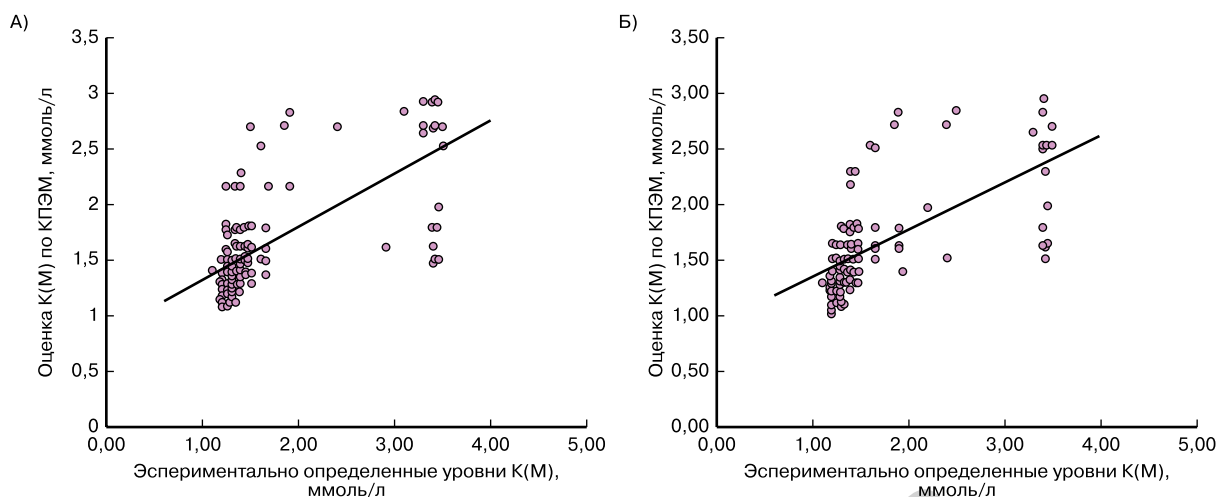


Таблица 4. Пример прогноза концентрации $K^+(ЭР)$ по данным о пациенте [А., 45 лет]

Признак	Значение признака у пациента	Вес признака	Результат
Динамометрия (правая рука), кг	18	+0.33	6
Возраст, лет	45	-0.76	-34.2
Число ОРЗ в год	6	-2.09	-12.6
Гиподинамия	1	-4.63	-4.63
Режим дня нарушен	1	-6.29	-6.29
Рафинированные продукты питания	1	-7.34	-7.34
Беспокойный сон	1	-8.24	-8.24
Симптом прикладывания	3	-8.27	-24.8
Спазмы	3	-8.35	-25
184 Геморрой	1	-9.19	-9.19
Темные круги под глазами	1	-14.3	-14.3
F10Психические расстройства, вызванные употреблением алкоголя	1	-16.2	-16.2
Итого			-156.79

Клинический пример

Приведем краткий пример применения шкалы КПЭМ. Пациентка А. из «контрольной группы», 45 лет, 6 ОРВИ/год, характеризовалась нерациональным питанием (т.н. «фастфуд»), регулярным употреблением рафинированных продуктов питания, гиподинамией, низкими показателями динамометрии правой руки (18 кг), выраженным

симптомом прикладывания (более 3-х «прикладываний» в сутки), темными кругами под глазами, сниженным артериальным давлением, нарушенным режимом сна/бодрствования.

У пациентки отмечалось, выпадение волос, спазмы (3 балла), беспокойный сон. Пациентке были поставлены следующие диагнозы: F10Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени, K70.1 Алкогольный гепатит, K86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии, K29.9 Гастродуоденит неуточненный, K58 Синдром раздраженного кишечника, G44.2 Головная боль напряжения, G47.9 Нарушение сна неуточненное, N52 Миопия, I84 Геморрой, J15 Бактериальная пневмония анамнез, N20.2 Камни почек с камнями мочеточника (оксалаты). Из анамнеза известно, что пациентка родилась с признаками внутриутробной гипоксии (P20.9 Внутриутробная гипоксия неуточненная).

При суммировании данных пациентки по первой части шкалы КПЭМ (см. табл. 1) получается значение -3.115 (табл. 4), квадратный корень из модуля суммы - 1.76, умножаем на 0.258, получаем 0.46. Вычитая полученный результат из 3.93, получаем прогноз уровней $K^+(ПК)=3.47\pm 0.42$ ммоль/л, что соответствует гипокалиемии в плазме крови (диапазон нормы - от 3.50 до 5.00 ммоль/л). Экспериментально определенное значение $K^+(ПК)$ составило 3.40 ммоль/л.

При суммировании данных пациентки по второй части шкалы КПЭМ (см. табл. 2) получается значение суммы, равное -156.79 (табл. 5). Квадратный корень из модуля суммы равен 12,52; умножая на 1.95, получаем 24,4. Т.к. знак суммы отрицательный, то из 72 вычитаем 24,4 и получаем оценку концентрации $K^+(ЭР)$, равную 47.6 ± 11 ммоль/л (стандартное отклонение оценки $K^+(ЭР)$

Таблица 5. Пример прогноза концентрации $K^+(M)$ по данным о пациенте (А., 45 лет)

Признак	Значение признака у пациента	Вес признака	Результат
Судороги	1	-0.10	-0.10
Беспокойный сон (движения во сне, бруксизм)	1	-0.15	-0.15
G44.2 Головная боль напряжения	1	-0.69	-0.69
Симптом прикладывания	3	-0.72	-2.16
Темные круги под глазами	1	-0.81	-0.81
K86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии	1	-1.00	-1.00
Итого			-4.91

составляет, в среднем, 11 ммоль/л). Таким образом, у пациентки отмечается выраженный дефицит калия в эритроцитах (нижняя граница нормы - 70 ммоль/л). При экспериментальном определении уровней калия в эритроцитах полученное значение оказалось еще ниже (34 ммоль/л).

При суммировании данных пациентки по третьей части шкалы КПЭМ (см. табл. 3) получается значение суммы, равное -4.91 (табл. 5). Квадратный корень из модуля суммы равен 2,22; умножая на 0.508, получаем 1,13. Т.к. знак суммы отрицательный, то из 2.36 вычитаем 1,13 и получаем оценку концентрации $K^+(M)=1.23\pm0.54$ ммоль/л, что соответствует сниженной обеспеченности кали-

ем. При экспериментальном определении уровней калия в эритроцитах полученное значение было несколько выше (1.33 ммоль/л).

Таким образом, оценка обеспеченности калием пациентки А. 45 лет по шкале КПЭМ указывает на выраженное снижение уровней калия в плазме крови, эритроцитах и моче. Данный прогноз по шкале КПЭМ полностью подтверждается результатами экспериментального исследования биосубстратов пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа выборки пациентов ($n=345$, возраст 18-75 лет) получена и верифицирована комплексная шкала «Калий: плазма, эритроциты, моча» (КПЭМ) для оценки обеспеченности калием. Для каждого пациента было измерено значение 521 параметра, на основе которых были выбраны наиболее информативные признаки, статистически достоверно коррелирующие с уровнями калия в исследуемых биосубстратах. Полученная в результате проведенного анализа данных шкала КПЭМ позволяет проводить неинвазивную оценку уровней калия в плазме крови, эритроцитах и моче пациентов на основе наблюдаемой симптоматики, данных анамнеза и опроса пациентов. На независимой контрольной выборке ($n=175$) установлено существование достоверных корреляций между экспериментально определенными уровнями калия и оценками, полученными по шкале КПЭМ. Использование предлагаемой шкалы позволяет существенно оценить состояние калиевого гомеостаза пациента еще до проведения клиничко-лабораторных анализов соответствующих биосубстратов.

51



ЛИТЕРАТУРА

1. Вегетативные расстройства (клиника диагностика лечение) / Под редакцией А.М. Вейна. Медицинское информационное агентство. М.: 1998; 752. [Vegetative disorders (clinical course, diagnostics, treatment). Under the edition of Vein A.M. Medical informational agency. M.: 1998; 752]
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Джиджихия Л.К., Керимкулова Н.В. Калий, магний и пиридоксин в контексте биологических эффектов эстрогенов. Гинекология, 2017; 19(3):60-69. [Gromova O.A., Torshin Ju.V., Tomilova I.K., Dzhydzhykhia L.K., Kerimkulova N.V. Potassium, magnesium and pyridoxine in the context of pyridoxines biological effects. Gynaecology, 2017, 19(3):60-69]
3. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М., 2008, 968 с. [Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro- and microelements. M., 2008, p.968]
4. Воробьева О.В. Психовегетативный синдром, ассоциированный с тревогой (вопросы диагностики и терапии). РМЖ. 2006; 14: 23 [275]: 1696-1699. [Vorobyova O.V. Anxiety-associated psychovegetative syndrome (aspects of diagnostics and therapy) RMJ 2006; 14: 23 [275]: 1696-1699]
5. Воробьева О.В. Вегетативная дистония – что скрывается за диагнозом? «Трудный пациент», № 10-2011. [Vorobyova O.V. Vegetative dystonia - what is hidden behind the diagnosis? «Difficult patient», № 10-2011]
6. Агаджанян Н.А. Адаптация и резервы организма, М.: ФиС, 1983, 176 с. [Agadjanyan N.A. Adaptation and reserves of the organism, M.: FiS, 1983, p.176]
7. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432-0, Москва, 2008, 47 с. [Norms of physiological needs in energy and food substances for different groups of population of the Russian Federation, MR 2.3.1.2432-0, Moscow, 2008, p.47]
8. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимиров И.С., Чекмарева М.Н. Недостаточность магния - достоверный фак-

- тор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013. № 6 [259]. С. 116-129. [Gromova O.A., Kalachyova A.G., Torshin I.Ju., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Udina N.V., Egorova E.Ju., Limanova O.A., Fedotova L.Ae., Grachyova O.N., Nikiforova N.V., Satarina T.E., Gogoleva I.V., Grishina T.R., Kuramshina D.V., Novikova L.B., Lisitzina E.Ju., Kerimkulova N.V., Vladimirova I.S., Chekmaryova M.N. Magnesium insufficiency - reliable risk factor of comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions. Pharmateca. 2013. № 6 [259]. p.116-129]
9. Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Никонов А.А., Торшин И.Ю., Громова О.А. Нарушение баланса микроэлементов у пациентов с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии. Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт, 2012.- № 3.-С.42-46. [Kuramshina D.B., Novikova L.B., Nikonov A.A., Torshin I.Ju., Gromova O.A. Microelements* balance disorder in ischemic brain stroke patients on the phone of arterial hypertension. Journal f Neurology and Psychiatry. Brain stroke, 2012.-№ 3.-p.42-46]
 10. Зангиева З. К., Гусев Е. И., Громова О. А., Торшин И. Ю., Ракша А. П., Волков А. Ю., Лисица А. В., Носиков В. В. Профили уровней микроэлементов в отделах головного мозга и в ликворе при ишемическом повреждении головного мозга. Современная лаборатория. Медицинский алфавит. - 2013. - № 4. - С. 22-27. [Zangieva Z.K., Gusev E.I., Gromova O.A., Torshin I.Ju., Raksha A.P., Volkov A.Ju., Lisitza A.V., Nosikov V.V. Profiles of microelements levels in brain segments and cerebrospinal fluid in case of ishemic brain damage. Modern laboratory. Medical alphabet. - 2013. - № 4. - p. 22-27]
 11. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды МФТИ. - 2011 - Т.3. № 4, с.67-76. [Zhuravlyov Ju.I., Rudakov K.V., Torshin I.Ju. Algebraic criteria of local solvability and regularity as an instrument of research of amino acid sequences. Works of MIPT-2011-T.3. № 4, p.67-76]
 12. Torshin, I.Y., Rudakov, K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. Pattern Recognit. Image Anal. [2016] 26: 483. <https://doi.org/10.1134/S1054661816030202>
 13. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирова И.С., Торшин И.Ю., Громова О.А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. Земский врач, №2 (19), 2013, 34-38. [Kerimkulova N.B., Nikiforova N.V., Vladimirova I.S., Torshin I.Ju., Gromova O.A. Influence of unidentified dysplasia of conjunctive tissue at pregnancy and labor outcome. Complex examination of pregnant with conjunctive tissue dysplasia by means of intellectual data analysis methods use. Zemsky doctor, №2 (19), 2013, 34-38]

Поступила/Received: ???

Принята в печать/Accepted: ???



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Алексеевна Громова, д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, зам. директора по научной работе РЦЦ Института Микроэлементов ЮНЕСКО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 153012, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 8. Тел.: (4932) 41-65-25. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Евгения Юрьевна Егорова, к.м.н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и общемедицинских знаний ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», докторант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 153025, г. Иваново, ул. Ермака, д. 39. Тел.: (4932) 37-01-57. E-mail: egorovaevgenia@inbox.ru

Иван Юрьевич Торшин, к.ф.-м.н., доцент ГБАУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»

Наталья Владимировна Юдина, главный врач санатория-профилактория Ивановского государственного университета. Адрес: 153025, г. Иваново, ул. Ермака, д. 39. Тел.: (4932) 32-62-10

ABOUT THE AUTHORS:

Olga A. Gromova, MD, professor of the Department of Pharmacology, FGBOU VO "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia, deputy Director for scientific work of the RCZ of UNESCO FGBOU VO RNIMU Institute of Microelements named by Pirogov N.I. of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Sheremetyevsky prospect, 8, Ivanovo, 153012. Tel.: +74932416525. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Evgenia Ju. Egorova, PhD, associate professor of the Department of life safety and common medical knowledge of FGBOU VO "Ivanovsky State University", PhD candidate of the Department of pharmacology FGBOU VO "Ivanovsky State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia. Address: Ermaka str., 39, Ivanovo, 153025. Tel.: +74932370157. E-mail: egorovaevgenia@inbox.ru

Ivan Ju. Torshin, candidate of physical-mathematical sciences, associate professor of GBAOU VO "Moscow Physical Technical Institute (State University)"

Natalia V. Judina, chief doctor of afterwork disease prevention center from Ivanovsky State University. Address: Ermaka str., 39, Ivanovo, 153025. Tel: +74932326210