

На правах рукописи

Ракитин Александр Борисович

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ И ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО
КОМПЛЕКСА ДЛЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ pH-МЕТРИИ

Специальность 05.11.17

«Приборы, системы и изделия медицинского назначения»

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
технических наук

Москва – 2008

Работа выполнена в ФГУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора

Научный руководитель:

кандидат технических наук Невский Дмитрий Ильич

Официальные оппоненты:

д.т.н., профессор Бахир Витольд Михайлович

д.т.н., профессор Парашин Владимир Борисович

Ведущая организация:

ЗАО Научно-производственное предприятие «Исток-Система»

Защита состоится 25 июня 2008 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.001.01 при ФГУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора (129301, Москва, ул. Касаткина, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора

Автореферат разослан _____ 23 мая 2008 г. _____
дата

Ученый секретарь диссертационного совета, к.т.н.:



Козловский Э.Б.

1. Общая характеристика работы

Актуальность. Одними из наиболее распространенных заболеваний человека являются кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь и др., которыми страдают в среднем около 10-20% взрослого населения. Для качественной диагностики и подбора индивидуальных схем лечения этих заболеваний необходимы данные о наличии и выраженности кислотообразования в желудке. В настоящее время наилучшим методом исследования секреторной функции желудка является внутрижелудочная рН-метрия, которая включена в современные отечественные и зарубежные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ.

рН-метрию проводят с помощью трансназального или перорального рН-зонда, измеряющего кислотность в исследуемых отделах ЖКТ. Временные зависимости рН (рН-граммы) записываются регистрирующими устройствами и затем анализируются визуально или с помощью компьютерных программ. Точность измерения кислотности – 0,2 рН. Существуют различные эмпирические критерии, с помощью которых по рН-граммам судят об интенсивности кислотообразования в желудке. В некоторых случаях эти критерии введены формально и вызывают дискуссии. Поэтому неоднократно отмечалась актуальность выявления физически обоснованных взаимосвязей между уровнем рН и кислотообразованием в желудке, однако задача оставалась не решенной. В то же время, компьютерная техника, используемая в приборах для внутрижелудочной рН-метрии, позволяет при анализе рН-грамм использовать достаточно сложные модели и алгоритмы, что было недоступно ранее. Еще одним фактором, который необходимо учитывать при количественном анализе рН-грамм, является влияние на показания рН-зонда резких неоднородностей рН вблизи стенок желудка. Ранее работа внутрижелудочного рН-зонда в рН неоднородной среде никем не исследовалась.

Таким образом, разработка новых более информативных технологий компьютерного анализа внутрижелудочных рН-грамм на основе физически обоснованных моделей и учитывающих особенности работы внутрижелудочного рН-зонда в рН неоднородной среде является актуальной задачей.

Цель – разработать новые технологии внутрижелудочной рН-метрии и структуру компьютерного программно-аппаратного комплекса для внутрижелудочной рН-метрии, повышающих достоверность и клиническую ценность исследования для диагностики кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Направление исследования

1. Разработка математической модели динамики рН при щелочном тесте Ноллера, позволяющей выявлять взаимосвязь между скоростью кислотообразования в желудке, щелочным временем и другими параметрами рН-граммы.

2. Разработка автоматизированного метода анализа рН-грамм при выполнении щелочного теста.
3. Исследование работы рН-зонда в рН неоднородной среде желудка.
4. Исследование диффузии ионов водорода в желудочном соке и возникающих диффузионных потенциалов.
5. Разработка структуры программно-аппартного комплекса для проведения внутрижелудочной рН-метрии и дополнительной оценки скорости диффузии ионов водорода в желудочном соке.

Методы исследования, достоверность и обоснованность результатов. В работе использованы экспериментальные и теоретические методы исследования. Решения задач базируются на экспериментальных данных и ранее известных результатах. Корректность предлагаемой математической модели и алгоритмов проверена на 37 рН-граммах, полученных с помощью прибора «Гастроскан-5М» в различных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).

На защиту выносятся

1. Математическая модель динамики рН при щелочном тесте Ноллера, впервые показавшая количественную взаимосвязь между скоростью кислотообразования в желудке, щелочным временем и другими параметрами рН-граммы в теле желудка.
2. Алгоритмы компьютерного анализа внутрижелудочных рН-грамм на основе их аппроксимации математической моделью динамики рН при щелочном тесте методом наименьших квадратов и поиска минимума среднего квадратического отклонения в многомерном пространстве параметров, связанных с кислотообразованием в желудке.
3. Два взаимно дополняющих подхода к исследованию работы внутрижелудочного рН-зонда в среде с неоднородным рН. Первый подход основан на измерении вольтамперных характеристик рН-зонда. Второй – на экспериментальном моделировании контакта рН-зонда с жидкостями с разными рН.
4. Результаты экспериментальных исследований, обнаруживших anomalously низкую скорость диффузии ионов водорода в желудочном соке по сравнению с водными растворами соляной кислоты.
5. Структура программно-аппартного комплекса на базе прибора «Гастроскан-5М», которая позволяет повысить диагностическую информативность внутрижелудочной рН-метрии.
6. Структура медицинских приборов для одновременного измерения рН и оценки скорости диффузии ионов водорода в желудочном соке больных в целях контроля за риском развития язвенной болезни.

Научная новизна

1. Впервые установлено, что динамику рН в теле желудка при щелочном тесте можно описывать следующей математической моделью: дифференциальным уравнением первого порядка, связывающим изменения концентрации ионов водорода и бикарбоната со скоростью поступления тестового раствора и

скоростью кислотообразования в желудке. Аналитическое решение этого уравнения показало, что щелочное время пропорционально количеству тестового раствора и обратно пропорционально скорости кислотообразования, что согласуется с экспериментальными данными других авторов и подтверждает адекватность модели.

2. Разработаны методы анализа внутрижелудочных рН-грамм с помощью аппроксимации экспериментальных данных зависимостями, определяемыми математической моделью, и поиска минимума среднего квадратического отклонения аппроксимирующей функции в многомерном пространстве параметров моделей. Это позволяет по рН-граммам вычислять параметры кислотообразования в желудке.

3. Исследована работа сурьмяного внутрижелудочного рН-зонда в среде с неоднородным рН. Измерены вольтамперные характеристики рН-зонда в растворе бикарбоната натрия и в желудочном соке, позволяющие рассчитывать зависимость показаний рН-зонда от соотношения площадей контакта с этими жидкостями. С помощью экспериментального моделирования одновременного контакта рН-зонда с раствором бикарбоната натрия и желудочным соком получена зависимость показаний рН-зонда от рН желудочного сока в этих условиях. Результаты позволили объяснить заниженный уровень рН при щелочном тесте.

4. С помощью измерения диффузионных потенциалов впервые экспериментально обнаружена аномально низкая скорость диффузии ионов водорода в желудочном соке по сравнению с водными растворами соляной кислоты.

Практическая полезность работы

1. Разработанные новые технологии анализа рН-грамм и структура программно-аппаратного комплекса повышают клиническую ценность внутрижелудочной рН-метрии, сокращая субъективный фактор при анализе рН-грамм и позволяя получать удельную скорость кислотообразования в желудке.

2. Предложенный новый метод исследования желудочного сока на основе измерения диффузионного потенциала и рН используется для оценки риска развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Реализация результатов работы. Разработанные новые технологии анализа внутрижелудочных рН-грамм адаптированы к использованию в составе отечественных компьютерных диагностических приборов для внутрижелудочной рН-метрии серии «Гастроскан», выпускаемых ЗАО НПП «Исток-Система».

Методика исследования подвижности ионов водорода в желудочном соке используется на кафедре №2 Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург) для исследования корреляций с заболеваниями ЖКТ.

Апробация работы. Основные результаты работы и ее отдельные положения докладывались и получили положительную оценку на научных конференциях: 4-я Научно-техническая конференция «Медико-технические технологии на страже здоровья» (Турция, г. Анталия, 07-13 октября 2002); 6-я Научно-

техническая конференция «Медико-технические технологии на страже здоровья» (Греция, г. Ираклион, 10-17 октября 2004); V Всероссийская конференция «Информационные технологии в медицине – 2004» (Москва, ВВЦ, 16-19 марта 2004); 7-я Научно-техническая конференция «Медико-технические технологии на страже здоровья» (Греция, г. Салоники, 02-09 октября 2005); V Конференция гастроэнтерологов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, Ростовский государственный медицинский университет, 27-28 апреля 2006); 8-я Научно-техническая конференция «Медико-технические технологии на страже здоровья» (Греция, о. Родос, 24 сентября – 01 октября 2006); XXXIII Юбилейная сессия, посвященная 40-летию ЦНИИ Гастроэнтерологии и VII Съезд Научного общества гастроэнтерологов России «Болезнь и возраст» (Москва, Дом ученых, 20-23 марта 2007); VI Конференция гастроэнтерологов Южного федерального округа (Ессентуки, 26-27 апреля 2007); 9-я Научно-техническая конференция «Медико-технические технологии на страже здоровья» (Италия, о. Сицилия, 05-12 октября 2007).

Публикации. Основное содержание диссертации отражено в 15 научных работах, и патенте РФ на изобретение.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, библиографического списка, включающего 238 наименований. Работа изложена на 190 страницах, содержит 75 рисунка, 22 таблицы.

2. Краткое содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность развития медицинских приборов для диагностики кислотозависимых заболеваний ЖКТ. Сформулирована цель исследования, обоснованы новизна и практическая значимость результатов.

В **первой главе** представлены данные о распространенности кислотозависимых заболеваний ЖКТ и роли кислотного фактора в их развитии. Проведен анализ методов исследования кислотности желудочного сока. Показано, что, несмотря на их многочисленность, в современной медицине основным методом является рН-метрия верхних отделов ЖКТ (внутрижелудочная рН-метрия).

Применяют следующие виды внутрижелудочной рН-метрии:

1. Кратковременная рН-метрия (исследование динамики рН желудочного сока в ответ на различные препараты).
2. Суточное мониторирование рН различных отделов ЖКТ.
3. Измерение пристеночного рН во время эндоскопии ЖКТ.

Известно, что недостатком внутрижелудочной рН-метрии является отсутствие информации о количестве и скорости выделения кислоты в желудке.

В разделе также изложены теоретические основы и методы измерения рН. Представлен обзор основных технических средств, используемых для измерения рН.

Показано, что для внутрижелудочной рН-метрии в настоящее время используются рН-зонды с сурьмяным измерительным электродом, вводимым в ЖКТ, и накожным хлоридсеребряным электродом сравнения.

Во **второй** главе представлена новая технология анализа внутрижелудочных рН-грамм во время щелочного теста Ноллера, основанная на математической модели щелочного теста.

Основным функциональным тестом при кратковременной внутрижелудочной рН-метрии, является щелочной тест Ноллера (ЩТ). Он заключается в том, что пациенту через рот вводят в желудок 0,5-1 г бикарбоната натрия (пищевой соды), растворенного в 30 мл воды, и с помощью прибора для внутрижелудочной рН-метрии регистрируют динамику рН в теле желудка. В результате введения щелочи происходит реакция нейтрализации соляной кислоты в желудочном соке $\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, уровень рН повышается, а через, так называемое, щелочное время возвращается к исходному уровню из-за выделения соляной кислоты в желудке (рис. 1). Щелочное время является основным параметром при ЩТ. При анализе рН-грамм при ЩТ обычно используют трапециевидную аппроксимацию (рис. 1), где щелочное время равно $T_{\text{Щ}}=T_4-T_1$.

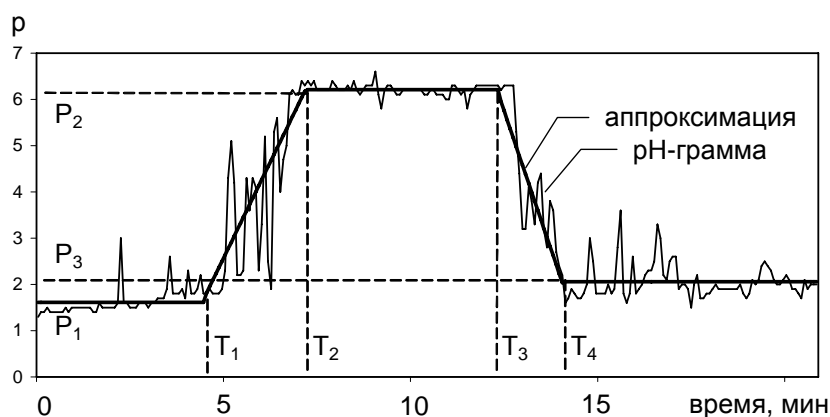


Рис. 1. рН-грамма и аппроксимирующая трапециевидная функция при ЩТ

В настоящей диссертации разработан алгоритм нахождения параметров аппроксимирующей функции $T_1, T_2, T_3, T_4, P_1, P_2, P_3$ (рис. 1) методом наименьших квадратов путем минимизации по этим параметрам стандартного отклонения между аппроксимирующей функцией и измеренной рН-граммой.

В дополнение к трапециевидной аппроксимации предложено использовать аппроксимацию на основе модели динамики рН при ЩТ.

Для описания динамики рН вводится ионная функция $I(t)$, которая при избытке NaHCO_3 равна количеству молей NaHCO_3 , а при избытке HCl – количеству молей HCl с обратным знаком. Для ионной функции можно записать дифференциальное уравнение

$$\frac{dI}{dt} = w\alpha - u, \tag{1}$$

где w – скорость поступления в желудок NaHCO_3 в моль/с, которая равна постоянной величине w_0 во время поступления тестового раствора и нулю после окончания поступления, α – доля NaHCO_3 , вступающая в реакцию в теле желудка (остальная часть задерживается в пищеводе или попадает в антральный отдел), u – скорость выработки соляной кислоты в желудке в моль/с.

Для постоянных α и u уравнение (1) имеет следующее решение

$$\frac{I}{V} = \begin{cases} -C_{\text{HCl}}^0 + \left(\alpha \cdot \frac{L}{V}\right) \cdot \left(\frac{t-t_{\text{введ}}}{\tau}\right) - \left(\frac{u}{V}\right) \cdot (t-t_{\text{введ}}) & \text{при } t_{\text{введ}} < t < t_{\text{введ}} + \tau, \\ -C_{\text{HCl}}^0 + \left(\alpha \cdot \frac{L}{V}\right) - \left(\frac{u}{V}\right) \cdot (t-t_{\text{введ}}) & \text{при } t_{\text{введ}} + \tau \leq t \leq t_{\text{введ}} + T_C, \\ -C_{\text{HCl}}^1 & \text{при } t_{\text{введ}} + T_C < t. \end{cases} \quad (2)$$

$$T_C = \frac{\alpha \cdot L}{u} + \frac{V \cdot (C_{\text{HCl}}^1 - C_{\text{HCl}}^0)}{u}, \quad (3)$$

где V – объем слизи и желудочного сока в складках в теле желудка, C_{HCl}^0 – концентрация соляной кислоты в теле желудка до начала ЩТ, C_{HCl}^1 – концентрация соляной кислоты в теле желудка после окончания ЩТ; L – количество молей NaHCO_3 в тестовом растворе, $t_{\text{введ}}$ – момент введения бикарбоната натрия (начало ЩТ); $\tau=L/w_0$ – время, в течение которого тестовый раствор поступает в желудок, T_C – время нейтрализации тестового раствора в теле желудка (щелочное время). Щелочное время T_C , в формулах (2)-(3) в среднем на 30 % превышает щелочного времени $T_{\text{Щ}}$, получаемое из трапециевидной аппроксимации.

Вытекающая из модели обратно пропорциональная зависимость (3) щелочного времени T_C от скорости кислотообразования u подтверждается экспериментальными данными других авторов.

По ионной функции можно вычислять концентрацию соляной кислоты C_{HCl} или бикарбоната натрия C_{NaHCO_3} :

$$C_{\text{HCl}} = -I/V \quad \text{при } I < 0 \quad \text{или} \quad C_{\text{NaHCO}_3} = I/V \quad \text{при } I > 0$$

и по известным формулам рассчитывать динамику pH.

На рис. 2 приведены примеры расчета pH-грамм по описанной модели для $L = 6$ ммоль (0,5 г бикарбоната натрия), $\alpha = 0,2$ и разных вариантов $C_{\text{HCl}}^0=C_{\text{HCl}}^1$, V , u . Варианты 1 и 2 соответствуют нормальному кислотообразованию, варианты 3 и 4 – гиперацидности. Кривая 4 соответствует случаю, когда 0,5 г бикарбоната натрия не хватило, чтобы полностью нейтрализовать кислоту в теле желудка.

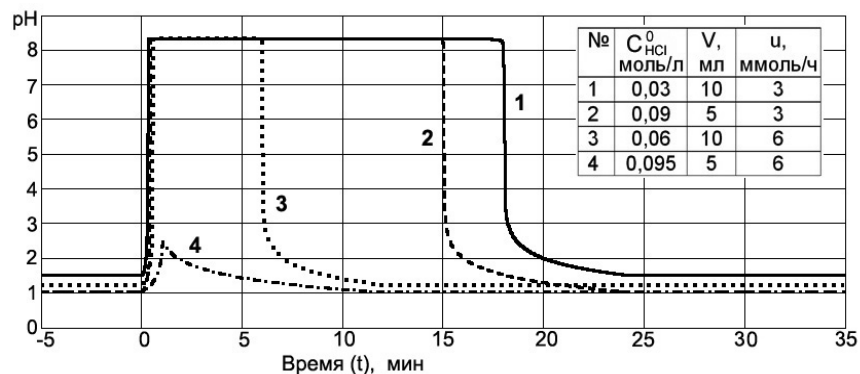


Рис. 2. Рассчитанные pH-граммы при различных величинах параметров ($t_{\text{введ}}=0$)

Описанную модель динамики pH при ЩТ можно использовать для аппроксимации измеренных pH-грамм. Однако при этом необходимо учесть влияние неоднородности pH среды на работу измерительного электрода pH-

зонда, которое рассмотрено в главе 3. Для этого необходимо аппроксимирующую функцию $F_M(t)$, полученную с помощью формул (2) и (3), ограничить величиной pH_M , определяемой экспериментально из рН-граммы. Пересчет выполняется следующим образом

$$F_M(t) = \begin{cases} F_M(t) & \text{при } F_M(t) \leq pH_M, \\ pH_M & \text{при } F_M(t) > pH_M. \end{cases} \quad (4)$$

Задача аппроксимации рН-граммы в этом случае сводится к нахождению минимума стандартного отклонения σ между аппроксимирующей функцией $F_M(t)$ и измеренной рН-граммой

$$\begin{aligned} \sigma(C_{HCl}^0, C_{HCl}^1, \frac{u}{V}, \frac{\alpha}{V}, \tau, t_{\text{введ}}, pH_M) = \\ = \sqrt{\frac{1}{(K-N)} \sum_{i=N}^K [pH_i - F_M(i \times \Delta t; C_{HCl}^0, C_{HCl}^1, \frac{u}{V}, \frac{\alpha}{V}, \tau, t_{\text{введ}}, pH_M)]^2}. \end{aligned} \quad (5)$$

Минимум функции (5) находится по параметрам: $C_{HCl}^0, C_{HCl}^1, \frac{u}{V}, \frac{\alpha}{V}, \tau, t_{\text{введ}}, pH_M$. То, что параметры α, u, V входят в выражение для F_M в виде отношений u/V и α/V связано с инвариантностью выражения (2) к пропорциональным изменениям данных параметров.

В связи со сложностью поиска минимума функции (5) сразу по 7-ми параметрам в настоящей работе задача разделена на два этапа. На первом этапе проводится аппроксимация измеренных рН-грамм трапецевидной функцией. Два параметра в выражении (5), а именно, pH_M и C_{HCl}^0 исключаются из минимизации и вычисляются из трапецевидной аппроксимации. Функция (5) упрощается до следующего вида

$$\sigma(pH1, U, A, \tau, t_{\text{введ}}) = \sqrt{\frac{1}{(K-N)} \sum_{i=N}^K [pH_i - F_M(i \times \Delta t; pH1, U, A, \tau, t_{\text{введ}})]^2}, \quad (6)$$

где $U=u/V$ – удельная скорость кислотообразования, $A=\alpha/V$, $pH1$ – уровень рН в конце ЩТ, соответствующий C_{HCl}^1 .

Поиск минимума функции (6) в настоящей работе проводился методом «золотого сечения» в модернизации его применения к многомерной функции.

Для отработки алгоритмов аппроксимации использовались 37 рН-грамм, полученные в различных ЛПУ на приборе «Гастроскан-5М». Моделирование проводилось с помощью языка Pascal. Стандартное отклонение трапецевидной функции от измеренных величин рН составило в среднем 0,5 рН, а для модели ЩТ – 0,58 рН.

Таким образом, с помощью предлагаемой модели динамики рН можно получать данные о скорости кислотообразования в желудке больного.

В разделе 2.5 главы 2 анализируются проблемы оценки кислотообразующей функции желудка по данным 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии.

Нормы кислотообразования в желудке известны для базальных условий (в состоянии покоя натощак), поэтому сравнение с ними данных 24-часовых исследований, когда пациент ведет обычный образ жизни, должно учитывать,

что приём пищи, дуоденогастральные рефлюксы и другие факторы, вызывают кратковременные подъемы рН, не связанные с кислотообразующей функцией желудка. Поэтому при 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии для оценки кислотообразующей функции желудка предлагается использовать медиану функции распределения рН, которая слабо зависит от амплитуды кратковременных аномальных отклонений. На рис. 3 представлен пример функции распределения рН в желудке, в котором медиана указывает на нормальный уровень кислотности, в то время, как среднее значение – на пониженную кислотность.

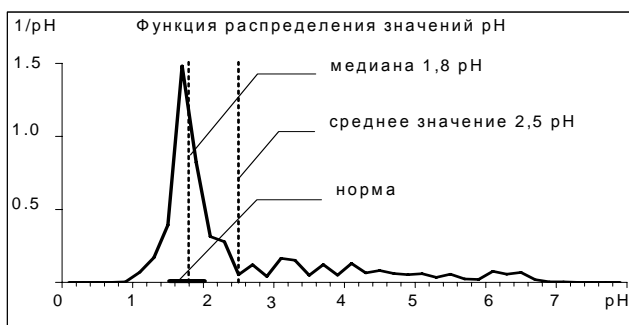


Рис. 3. Пример функции распределения рН в желудке, полученной по 24-часовой рН-грамме

В **третьей главе** приводятся результаты исследования работы внутрижелудочного рН-зонда в рН неоднородной среде желудка.

Задача связана с тем, что поверхность желудка изнутри покрыта слоем слизи толщиной около 0,5-1 мм. Поверхность этого слоя, обращенная в просвет желудка, контактирует с желудочным соком с рН=1-2, а в глубине у поверхности эпителия присутствуют ионы бикарбоната с рН=7-8. Поэтому измерительный электрод рН-зонда, имеющий размер в несколько мм, если он сильно прижимается к стенке желудка, может одновременно контактировать со средами с существенно различными рН. Аналогично при ЩТ измерительный электрод с одной стороны контактирует с кислым желудочным соком, а с другой стороны омывается раствором бикарбоната натрия с рН=8,3.

В исследовании использованы два подхода. Первый основан на измерении вольтамперных характеристик рН-зонда в исследуемых средах, второй – на моделировании рН неоднородной среды.

На рис. 4а схематически представлена ситуация, когда сурьмяный измерительный электрод у стенки желудка одновременно касается желудочного сока и раствора бикарбоната натрия, а также потенциалы, которые возникают на границах раздела сред. E_1 – потенциал между сурьмяным электродом и желудочным соком, E_2 – потенциал между сурьмяным электродом и раствором бикарбоната натрия, $E_{д1}$ – диффузионный потенциал между раствором бикарбоната натрия и желудочным соком, $E_{д2}$ – диффузионный потенциал между бикарбонатом натрия и тканями тела человека, E_0 – потенциал электрода сравнения. Тонкими линиями на рис. 4а показано соединение источников этих потенциалов в электрическую цепь.

Величину рН определяют, измеряя напряжение U_{AB} между точками А и В. Экспериментально показано, что можно пренебречь диффузионными потенциалами $E_{д1}$ и $E_{д2}$ и упростить эквивалентную электрическую схему (рис. 4б). Хотя через измерительный прибор (ИП) ток не идет, в цепи возникают внутренние токи, связанные с неравенством потенциалов E_1 и E_2 . Физически это связано с замкнутой электрохимической цепью из трех элементов: желудочный сок – сурьма – раствор $NaHCO_3$. Появление токов на границах желудочный сок – сурьма и сурьма – бикарбонат натрия нарушает электрохимическое равновесие на этих границах и изменяет сами потенциалы E_1 и E_2 . Для анализа этой цепи применен подход, используемый при исследованиях электрохимической коррозии двух контактирующих металлов в растворе, заключающийся в измерении вольтамперных (поляризационных) характеристик каждого металла в растворе и составления уравнения равновесия токов.

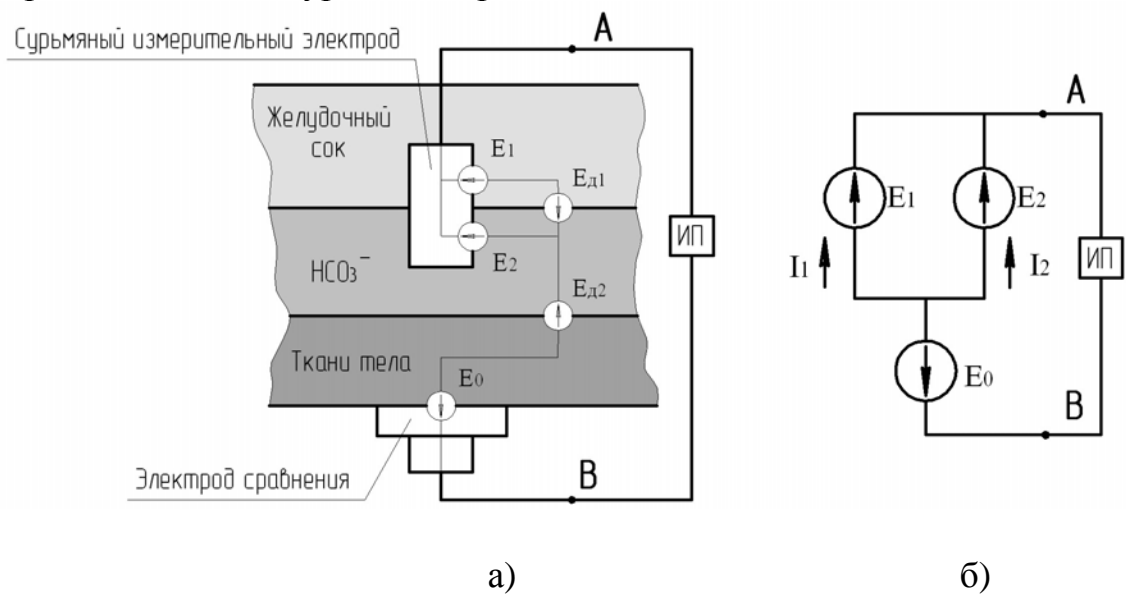


Рис. 4. Схема одновременного контакта измерительного электрода рН-зонда с желудочным соком и раствором бикарбоната натрия и эквивалентные электрические схемы

Для схемы на рис. 4б с помощью вольтамперных характеристик рН-зонда можно записать условие равновесия, когда токи, вызванные потенциалами на границах желудочный сок – сурьма и раствор $NaHCO_3$ – сурьма будут компенсировать друг друга

$$j_{ЖС}(U_{AB}) \times S_{ЖС} = -j_{БН}(U_{AB}) \times S_{БН}, \quad (7)$$

где $j_{ЖС}(U)$ и $j_{БН}(U)$ – плотности электрического тока, проходящего через рН-зонд в желудочном соке и в растворе $NaHCO_3$, в зависимости от напряжения U на рН-зонде, $S_{ЖС}$ и $S_{БН}$ – площади контакта желудочного сока и раствора $NaHCO_3$ с измерительным электродом. Зная функции $j_{ЖС}(U_{AB})$ и $j_{БН}(U_{AB})$, можно вычислить U_{AB} и его зависимость от площадей $S_{ЖС}$ и $S_{БН}$.

Экспериментально измеренные функции $j_{ЖС}(U)$ и $j_{БН}(U)$ представлены на рис. 5. Вертикальным отрезком на 320 мВ показано условие равновесия (7) для равных площадей, горизонтальным – максимальная погрешность определения U_{AB} .

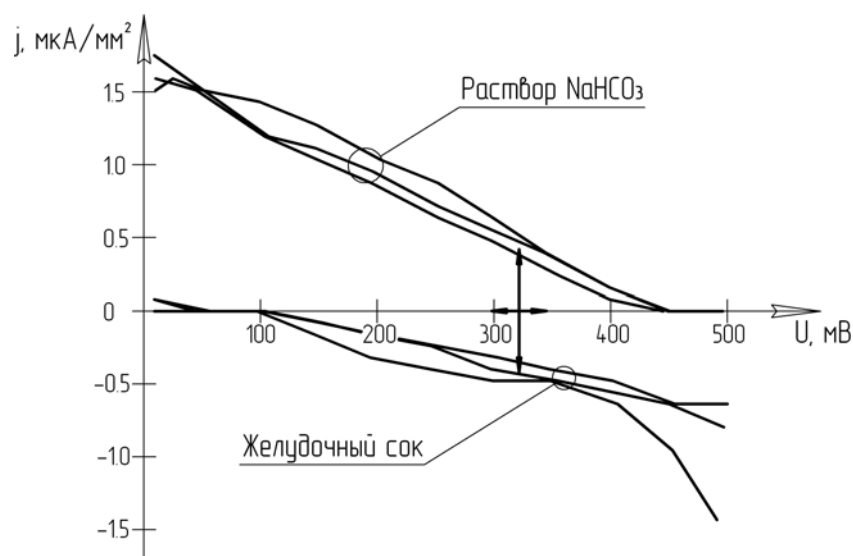


Рис. 5. Вольтамперные характеристики рН-зонда в 0,2 М растворе NaHCO_3 и в желудочном соке с $\text{pH}=1,4$

Данный подход имеет свои ограничения, связанные с проблемами измерения малых токов. Поэтому в настоящей работе использовался так же другой подход, основанный на экспериментальном моделировании контакта измерительного электрода с жидкостями с разными pH , а именно, с желудочным соком разной концентрации и 0,2 М раствором бикарбоната натрия. На рис. 6 представлена схема экспериментальной установки, в которой растворы с различным pH подводились к электродам рН-зонда с помощью капилляров. Электродная паста, содержащая KCl , устраняла диффузионные потенциалы.

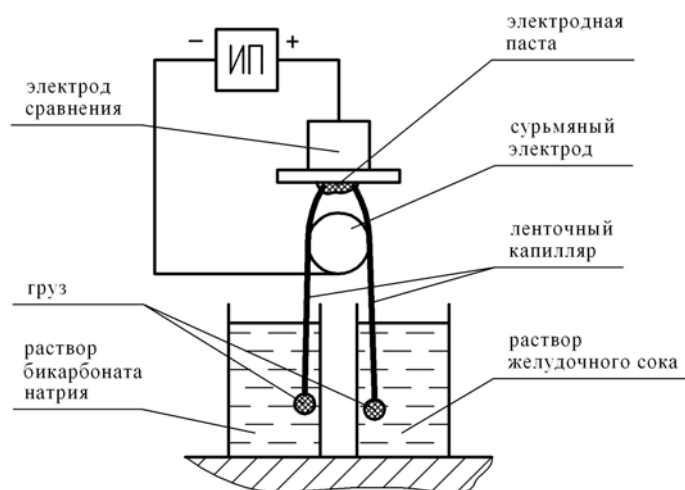


Рис.6. Схема эксперимента

Результаты исследований представлены на рис. 7, где по горизонтали отложено напряжение $U_{\text{ЖС}}$, которое дает рН-зонд в желудочном соке, а по вертикали – напряжение $U_{\text{АВ}}$, которое возникает при контакте с двумя растворами. Линия 1 проведена через экспериментальные точки, в которых площади касания измерительного электрода с растворами бикарбоната натрия и желудочного сока были одинаковы. Точка 2 рассчитана из уравнения (7) для равных площадей контакта по измеренным вольтамперным характеристикам (рис. 5), штриховкой указана погрешность. Крайняя левая точка линии 1 и точка 2 соответ-

вуют одинаковым условиям. Видно хорошее соответствие между данными, полученными из разных экспериментов.

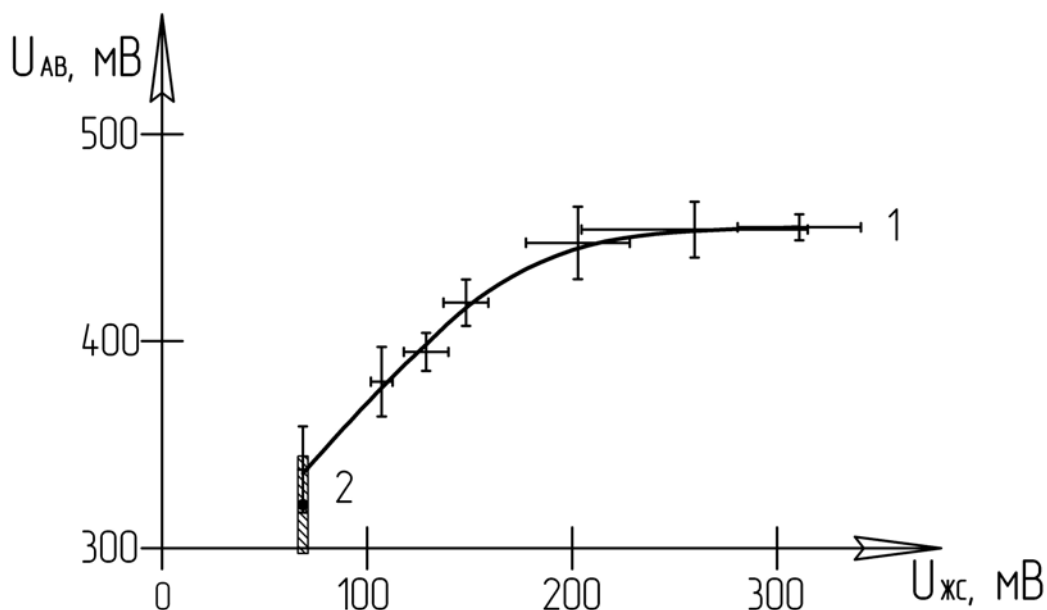


Рис.7. Результаты экспериментальных исследований

Полученные результаты показывают обоснованность и необходимость введения формулы (4) в модель ШТ.

В разделе 3.2 главы 3 представлены экспериментальные исследования диффузии ионов водорода в желудочном соке.

Известно, что ионы водорода в водных растворах кислот имеют аномально высокую подвижность, так как происходит не только непосредственное движение ионов водорода (в составе иона гидроксония H_3O^+), но и более быстрая цепная передача заряда от ионов H_3O^+ к соседним молекулам воды H_2O и т.д. Индикатором аномальной подвижности ионов водорода служит диффузионный потенциал (ДП), возникающий при контакте кислоты с другими растворами, который измеряют с помощью электрохимической ячейки



На рис. 8 представлена схема измерения, использованная в настоящей работе, а в табл. 1 результаты.

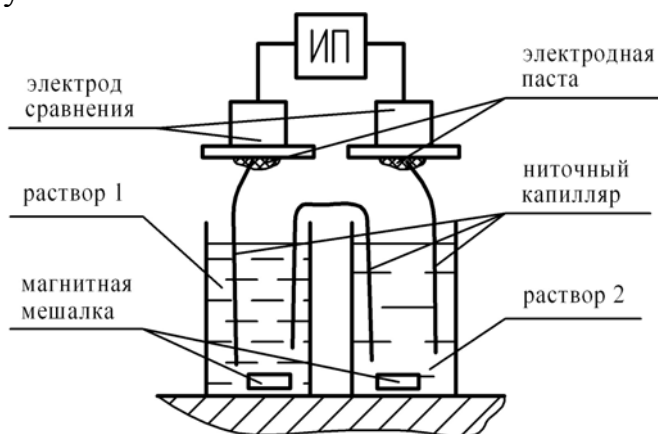


Рис. 8. Схема измерения диффузионного потенциала

Таблица 1

Измеренные величины диффузионного потенциала (НСІ – раствор соляной кислоты с рН = 1,4; ЖС – сок желудочный натуральный «Эквин» с рН = 1,4)

№	Раствор 1	Раствор 2	Средняя величина ДП, мВ	σ , мВ
1.	НСІ	Вода	22,1	3,8
2.	ЖС	Вода	-1,9	3,0
3.	НСІ	ЖС	26,6	4,6

Из табл. 1 видно, что в ЖС в отличие от чистой соляной кислоты не возникает ДП при контакте с водой, а между соляной кислотой и ЖС имеется значительный ДП, несмотря на одинаковую активность ионов водорода (рН).

Отсутствие ДП на границе ЖС и воды указывает на то, что в ЖС более низкая скорость диффузии ионов водорода, чем в водных растворах соляной кислоты. Возможно, это ещё один защитный механизм, снижающий обратную диффузию ионов водорода в слизистую оболочку ЖКТ и предупреждающий её повреждение. Нарушение этого механизма может быть фактором риска развития язвенной болезни. Эффект уменьшения подвижности ионов водорода при добавлении в раствор соляной кислоты некоторых органических соединений ранее был известен, однако в желудочном соке никем не отмечался.

В **четвертой главе** представлена структура программно-аппаратного комплекса для внутрижелудочной рН-метрии с использованием новой технологии анализа рН-грамм при ЩТ на базе прибора «Гастроскан-5М» (рис. 9).

Работа происходит в два этапа. На первом этапе производится аппроксимация рН-грамм с помощью трапециевидной функции, а на втором – с помощью модели динамики рН при ЩТ.

На первом этапе алгоритм А1 (рис. 9) производит перебор параметров трапециевидной аппроксимации и передает в А2 параметры, которые в данный момент фиксируются, а в А3 – диапазон изменения варьируемого параметра. Алгоритмы А2 и А3 подбирают наилучшую величину варьируемого параметра и передают его в А1. Алгоритм А1 фиксирует этот параметр и, повторяя описанные действия, варьирует следующий параметр. После нескольких итераций вычисляются семь параметров трапециевидной функции. Наибольший интерес для врачей представляют базальный уровень рН и щелочное время $T_{щ}$.

Рассчитанные на первом этапе параметры трапециевидной функции используются на втором этапе в качестве начальных данных. На втором этапе алгоритм А4 производит перебор параметров модели ЩТ и передает в А5 параметры модели ЩТ, которые в данный момент фиксируются, а в А3 – диапазон изменения варьируемого параметра. Алгоритмы А5 и А3 подбирают наилучшую величину варьируемого параметра и передают его в А4. Алгоритм А4 фиксирует этот параметр и, повторяя описанные действия, варьирует следующий параметр. После нескольких итераций вычисляются пять параметров модели ЩТ. Наибольший интерес представляют скорректированное щелочное время T_c и удельная скорость кислотообразования U . Алгоритмы апробированы на рН-граммах, полученных с помощью прибора «Гастроскан-5М».

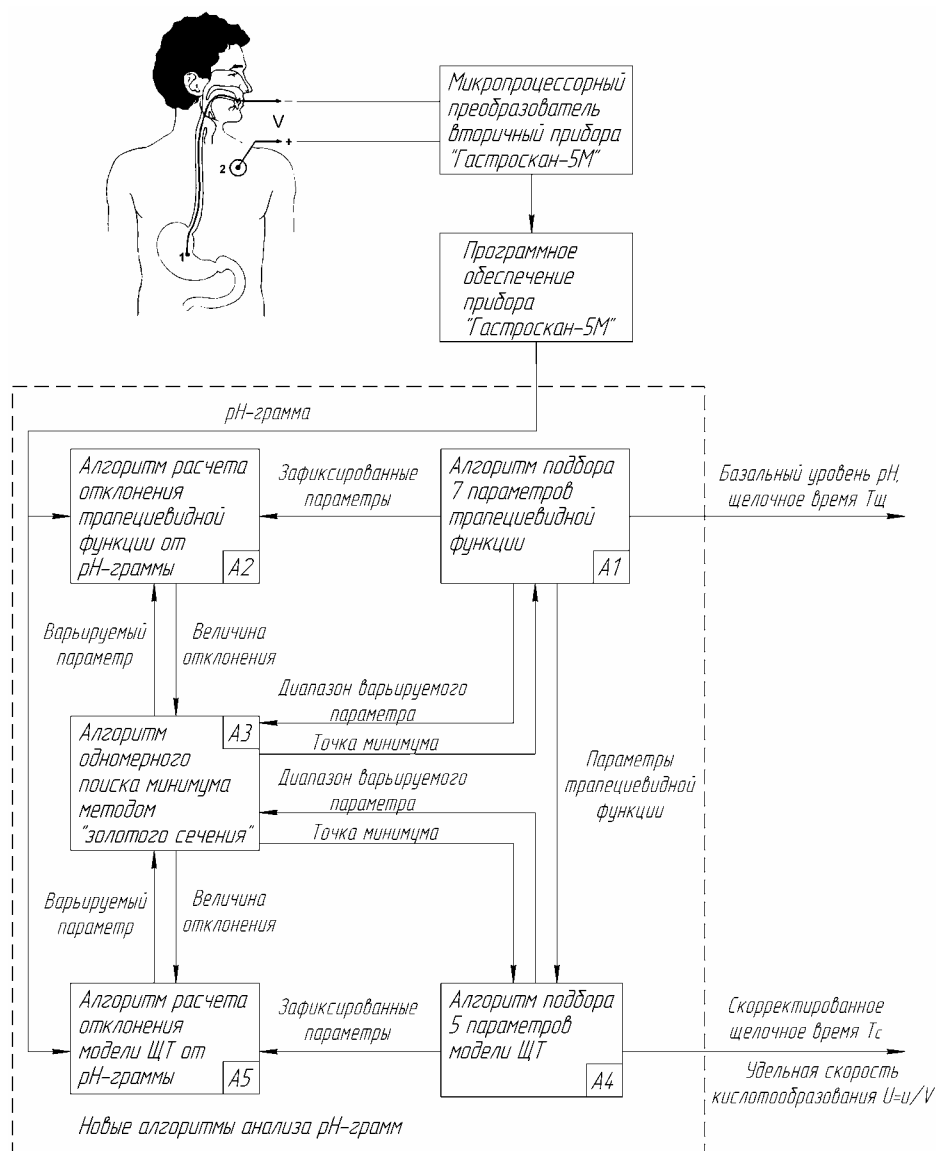


Рис. 9. Структура программно-аппаратного комплекса для исследования кислотообразующей функции желудка с помощью ЩТ: 1 – измерительный электрод рН в теле желудка, 2 – накожный электрод сравнения

Недостатком внутрижелудочной рН-метрии принято считать отсутствие данных о скорости выделения кислоты в желудке. Предложенные алгоритмы устраняют этот недостаток и тем самым повышают диагностическую информативность внутрижелудочной рН-метрии.

В разделе 4.4 главы 4 представлены структуры медицинских приборов, исследующих скорость диффузии ионов водорода в желудочном соке с помощью измерения ДП между желудочным соком и тестовой жидкостью.

Разработаны два варианта построения медицинской аппаратуры: а) для лабораторных исследований свойств желудочного сока после его аспирации; б) для внутрижелудочного исследования желудочного сока.

Схема лабораторной установки представлена на рис. 10.

Лабораторное устройство состоит из емкости 1, в которую помещают желудочный сок, емкости 2, в которую помещают тестовую жидкость, электрода сравнения 3 с измерительной диафрагмой 4, электрода сравнения 5 с измери-

тельной диафрагмой 6 и индикаторного электрода рН 7. Между емкостями 1 и 2 с помощью диафрагмы 8 формируется жидкостное соединение, на границах которого возникает ДП. С помощью измерительного устройства измеряются: напряжение $U_{рН}$, используемое для определения рН, и диффузионный потенциал $U_{ДП}$. В диссертации представлена структура микропроцессорной реализации измерительного устройства.

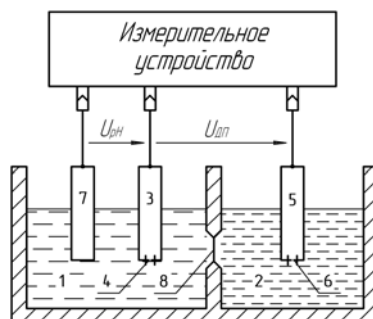


Рис. 10. Схема лабораторной установки для исследования желудочного сока

Лабораторная установка предназначена для разовых измерений. Для мониторинга состояния желудочного сока разработаны структурные схемы внутривентрикулярного зонда и микропроцессорного измерительного устройства.

3. Заключение

1. Кислотозависимые заболевания (в первую очередь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) являются одними из самых распространенных патологий верхних отделов ЖКТ, которыми страдают от 10 до 20% населения. Для их адекватного лечения необходимо проводить исследование кислотообразующей функции желудка больного. Так как существующие методы анализа рН-грамм не позволяют оценивать скорость кислотообразования в желудке, существует необходимость разработки новых технологий обработки данных внутрижелудочной рН-метрии для повышения информативности метода.

2. На основе анализа кислотно-щелочных реакций в теле желудка при щелочном тесте Ноллера, используемом в гастроэнтерологии для исследования кислотообразующей функции желудка, разработана математическая модель динамики рН в теле желудка, впервые показавшая количественную взаимосвязь между скоростью кислотообразования в желудке, щелочным временем и параметрами рН-граммы.

3. Разработана технология компьютерного анализа рН-грамм при щелочном тесте, позволяющая в автоматическом режиме с помощью математической модели динамики рН и метода наименьших квадратов, вычислять удельную скорость кислотообразования в желудке и более точно, чем обычно, рассчитывать щелочное время. Показано, что обычно используемые методы определения щелочного времени дают величину, заниженную в среднем на 30 %.

4. Предложено для оценки кислотообразующей функции желудка по данным 24-часовой рН-метрии использовать не средний уровень рН, а медиану функции распределения рН, которая меньше зависит от аномальных отклоне-

ний в рН-граммах, связанных с приемом пищи, дуоденогастральным рефлюксом и другими возмущающими факторами.

5. Разработаны два взаимно дополняющих подхода к анализу работы сурьмяного внутрижелудочного рН-зонда в среде с неоднородным рН. Первый подход основан на измерении вольтамперных характеристик рН-зонда с последующим расчетом интересующих параметров. Второй – на экспериментальном моделировании контакта рН-зонда с жидкостями с разными рН. Первый подход позволяет более детально изучить зависимость напряжения на рН-зонде от соотношения площадей контакта с жидкостями, второй – зависимость от концентрации соляной кислоты в желудочном соке.

6. На основе измерений диффузионных потенциалов впервые экспериментально обнаружена более низкая скорость диффузии ионов водорода в желудочном соке, чем в растворах соляной кислоты. Пониженная скорость диффузии ионов водорода в желудочном соке, является еще одним, ранее не известным, фактором защиты от агрессивного воздействия соляной кислоты на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Разработаны структуры медицинских приборов для исследования скорости диффузии ионов водорода в желудочном соке больных, в том числе совместно с измерением рН в целях контроля за риском развития язвенной болезни.

7. Разработана структура программно-аппаратный комплекса на базе отечественного прибора «Гастроскан-5М», которая позволяет повысить диагностическую информативность данных внутрижелудочной рН-метрии. При этом не требуется изменений аппаратной части прибора «Гастроскан-5М» и медицинских манипуляций с исследуемым больным. Предлагаемые алгоритмы предназначены для дополнительной обработки рН-грамм и предоставления врачу новой информации о кислотообразующей функции желудка, содержащейся в рН-граммах.

Публикации по теме диссертации

1. Ракитин Б.В., Ракитин А.Б. Выявление пиков во внутрижелудочных рН-граммах // Медико-технические технологии на страже здоровья. Сб. докл. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2002. – С. 70.

2. Ракитин Б.В., Ракитин А.Б. Обработка внутрижелудочных рН-грамм при щелочном тесте // Медико-технические технологии на страже здоровья. Сб. докл. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2004. – С. 79-80.

3. Ракитин А.Б., Ракитин Б.В. Оценка кислотообразующей функции желудка при 24-часовой рН-метрии // V Специализированная выставка и Всероссийская конференция «Информационные технологии в медицине – 2004», 16-19 марта 2004, Москва. Тезисы докладов. – М.: АРМИТ, 2004. – С. 106-107.

4. Ракитин А.Б., Ракитин Б.В. Стандартизация обработки внутрижелудочных рН-грамм при щелочном тесте // V Специализированная выставка и Всероссийская конференция «Информационные технологии в медицине – 2004», 16-19 марта 2004, Москва. Тезисы докладов. – М.: АРМИТ, 2004. – С.

128-129.

5. Михеев А.Г., Ракитин А.Б., Ракитин Б.В. Модель кислотопродуцирующей функции желудка при щелочном тесте // Медико-технические технологии на страже здоровья. Сб. докл. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005. – С. 106-107.

6. Михеев А.Г., Невский Д.И., Ракитин А.Б., Ракитин Б.В. Исследование динамики рН при щелочном тесте // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. Спецвыпуск. 2006. – С. 44-46.

7. Невский Д.И., Ракитин А.Б., Ракитин Б.В. Исследование работы рН-зонда в неоднородной среде // Медико-технические технологии на страже здоровья. Сб. докл. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2006. – С. 26-28.

8. Ракитин Б.В., Невский Д.И., Ракитин А.Б. Диффузионный потенциал и подвижность ионов водорода в желудочном соке // Медико-технические технологии на страже здоровья. Сб. докл. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2006. – С. 24-26.

9. Невский Д.И., Ракитин А.Б., Ракитин Б.В. Исследование работы внутрижелудочного рН-зонда в среде с неоднородным рН // Медицинская техника. – 2007. – №2. – С. 17-19.

10. Ракитин Б.В., Невский Д.И., Ракитин А.Б. Подвижность ионов водорода в желудочном соке // Тезисы VII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, посвященного 40-летию ВНИИ гастроэнтерологии – ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва, 20-23 марта 2007 г. – М.: Анахарсис, 2007. – С. 19-20.

11. Михеев А.Г., Невский Д.И., Ракитин А.Б., Ракитин Б.В. Динамика рН в теле желудка при щелочном тесте // Тезисы VII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, посвященного 40-летию ВНИИ гастроэнтерологии – ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва, 20-23 марта 2007 г. – М.: Анахарсис, 2007. – С. 91-93.

12. Ракитин Б.В., Невский Д.И., Ракитин А.Б. Исследование подвижности ионов водорода в желудочном соке // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. Спецвыпуск «Проблемы гастроэнтерологии Юга России». 2007. – С. 63-64.

13. Невский Д.И., Ракитин А.Б., Ракитин Б.В. Анализ внутрижелудочных рН-грамм при щелочном тесте // Медико-технические технологии на страже здоровья. Сб. докл. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2007. – С. 44-46.

14. Ракитин Б.В., Невский Д.И., Ракитин А.Б., Трифионов М.М. Способ и устройство для прогнозирования риска развития язвенной болезни. Патент РФ на изобретение № 2318217, G01N 33/84, 2008.

15. Невский Д.И., Ракитин А.Б., Ракитин Б.В. Анализ внутрижелудочных рН-грамм при щелочном тесте // Медицинская техника. – 2008. – №1. – С. 23-27.

16. Ракитин А.Б. Определение скорости кислотообразования в желудке по рН-грамме при щелочном тесте // Гастроэнтерология Юга России. Сб. статей. – Ростов-на-Дону: Издательство АПСН Северо-Кавказского научного центра высшей школы ЮФУ, 2008 – С. 36-40.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature