

УДК: 51.78: 616.3

Благосклонов Н.А., инженер-исследователь, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, ул. Вавилова, д.44, кор.2, г. Москва, 119333, Россия; e-mail: nblagosklonov@gmail.com

Кобринский Б.А., д.м.н., профессор; зав. отделом систем поддержки принятия клинических решений, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской Академии наук, ул. Вавилова, д.44, кор.2, г. Москва, 119333, Россия.; профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики, Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д.1, г. Москва, 117997, Россия; e-mail: kba_05@mail.ru

Петровский А.Б., д.т.н., профессор., главный научный сотрудник отдела проблем принятия решений, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, ул. Вавилова, д.44, кор.2, г. Москва, 119333, Россия; Профессор, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия; Профессор, Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова, г. Белгород, Россия; Профессор, Волгоградский государственный технический университет, г. Волгоград, Россия; e-mail: pab@isa.ru

Теоретико-множественные модели для выбора методов лечения пациентов с печеночной недостаточностью

37

Аннотация

В работе рассматривается применение множеств с повторяющимися элементами (мультимножеств) при моделировании диагностики и лечения печеночной недостаточности, учитывающем различные формы заболевания, этапы течения, лечебной тактики в зависимости от формы печеночной недостаточности. Созданные модели «Пациент с печеночной недостаточностью» и «Лечение печеночной недостаточности» позволяют обеспечить эффективный подбор персонализированного варианта лечения.

Ключевые слова:

печеночная недостаточность, лекарственно-индуцированное поражение печени, выбор альтернативного лечения, мультимножество, моделирование диагностики и лечения.

Для описания структуры печеночной недостаточности используется теоретико-множественная модель, в которой в описании объекта моделирования как системы использованы множества и заданные на этих множествах отношения. Общий вид модели (M) представляет собой: $M = (A, R)$, где A – базовое множество

атрибутов; R – множество заданных на A отношений. При моделировании в целом и при построении теоретико-множественных моделей именно отношениям отводится важнейшее место, поскольку всякое отношение можно рассматривать как описание состояний объектов или взаимодействие [1,2].

Целью исследования является подбор наиболее эффективного способа лечения печеночной недостаточности – острой (которая включает понятие фульминантной) и хронической (включая обострение хронической). Отдельно выделяется лекарственно-индуцированное поражение печени, которое во многом схоже с печеночной недостаточностью, но основное отличие заключается в том, что у больных не развивается синдром печеночной энцефалопатии [3].

Анализ диагностических критериев позволил выделить ряд ведущих синдромов, которые могут встречаться в различных комбинациях. Обязательно развиваются синдромы желтухи и коагулопатии, осложнённые асцитом и/или энцефалопатией. Диагностическое различие заключается в сроках развития осложнений после первых проявлений желтухи [4].

Поскольку различные формы заболевания проявляются достаточно схоже, то была осуществлена разработка модели, позволяющей осуществлять классификацию различных форм печеночной недостаточности. Модель позволяет наиболее эффективно осуществлять при последующем мета-анализе поиск сходных больных в опубликованных российских и зарубежных исследованиях при различной глубине данных об этиологии и характере клинических изменений в конкретных случаях и на этой основе давать рекомендации о наиболее эффективной лечебной тактике [5].

Для построения синдромальной модели пациента с печеночной недостаточностью был выбран теоретико-множественный подход. В основу данной модели положены множества, представляющие собой синдромы, включающие группы показателей как специфические для данной патологии, так и признаки-отрицания.

Теоретико-множественная модель пациента с печеночной недостаточностью учитывает разнотипные данные, характеризующие различные варианты заболевания и этапы его течения, имеющие отдельные отличия в разных регионах мира.

Симптомы, характеризующие печеночную недостаточность, были разделены на несколько групп. Первую группу, названную «критерии включения», составили специфические синдромы и симптомы, подтверждающие наличие печеночной недостаточности у пациента. Вторую группу составили «критерии исключения», при выявлении которых исследование помечается как не соответствующее поставленным

задачам, в связи с чем не включается в мета-анализ. К третьей группе относятся неспецифические для исследуемой патологии проявления. Данная группа признаков обозначена нами как «Неспецифические критерии».

Синдромы, характеризующие формы печеночной недостаточности представляют собой множества, чаще всего пересекающиеся. Особенности клинических проявлений заболевания обуславливают нечеткость множеств [6]. В то же время нечеткие множества можно упорядочивать (определять порядок следования) в соответствии с характером синдромальных вариантов. Сформированы критерии для определения того, принадлежит ли конкретный объект (в данном случае пациент) к рассматриваемому множеству (подмножеству). Модель построена на основании отнесения синдромов и симптомов заболевания с их характеристиками и значениями к трем группам – «критерии включения», «неспецифические критерии» и «критерии исключения».

Модель лечения, также основанная на теоретико-множественном подходе, функционирует на основе информации о множествах и подмножествах мультимножества пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью, где отдельные элементы (признаки) могут многократно повторяться.

Мультимножество, множества и подмножества состоят из элементов, частично повторяющихся в множествах и подмножествах. Это определяется наличием сходства и различий отдельных форм печеночной недостаточности (желтуха, энцефалопатия и др.). Элементы в медицинском смысле представляют собой признаки и синдромы, характеризующиеся атрибутами, их характеристиками и значениями.

В модели лечения способы коррекции ПН (будем называть их классами и подклассами методов лечения) подбираются в соответствии с особенностями множеств и подмножеств модели пациента. В качестве классов рассматриваются принципиально различные способы лечения: медикаментозное, экстракорпоральная система поддержки печени, трансплантация печени, клеточная инженерия. Подклассами являются: (1) традиционные и новые методы медикаментозной терапии; (2) искусственная, биоискусственная печень, гемосорбционные и фильтрующие внепеченочные системы; (3) долевая или полная пересадка печени; (4) клеточная и тканевая технологии. Объекты отвечают таким понятиям как конкретные препараты и

технологии. Это: (а) гепатопротекторные, вазопрессорные, кортикостероидные, антиоксидантные, антитоксические, противовирусные и др. медикаменты; (б) плазменный обмен, фракционированное разделение плазмы и адсорбция, заместительная почечная терапия, MARS – molecular adsorbents recirculatory systems, ELAD – Extracorporeal Liver Assist Device, HepatAssist, Prometheus; (в) доленая от близкого родственника или стороннего донора, полная от стороннего донора; (г) различные варианты регенераторной медицины – плюрипотентные (эмбриотические) стволовые клетки, мультипотентные (взрослые) стволовые клетки), гемопоэтические стволовые клетки, мультипотентные стромальные клетки.

Примером применения модели «Пациента с печеночной недостаточностью» на начатом этапе клинического тестирования системы является отнесение больного к одному из подмножеств по имеющимся у него признакам. Входные данные: желтуха (сывороточный билирубин ≥ 5 мг/дл),

коагулопатия при МНО $\geq 1,5$, асцит и энцефалопатия развившиеся в течение 4 недель у пациента с ранее диагностированным хроническим заболеванием печени, в сыворотке крови ДНК вируса гепатита В. Подтвержденная гипотеза: данные критерии соответствуют обострению хронической печеночной недостаточности. Гипотеза, выдвинутая моделью «Лечения печеночной недостаточности», включает лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в сочетании со стандартной медицинской терапией, так как 90-дневная выживаемость составляет 50%, что существенно выше, чем 20% при традиционном лечении.

Таким образом, используемые в комплексе теоретико-множественные модели «Пациента с печеночной недостаточностью» и «Лечения печеночной недостаточности» позволяют обеспечить эффективный мета-анализ для подбора персонализированной лечебной тактики, что будет окончательно проверено на этапе клинической апробации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Воронов М.В. Моделирование слабоструктурированных проблем. М.: Изд-во СГУ, 2010. 332 с.
2. Хаусдорф Ф. Теория множеств: Пер. с нем. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2017. 304 с.
3. Koch D.G, Speiser J.L., Durkalski V. et al. The Natural History of Severe Acute Liver Injury // Am. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 2017, № 9. P. 1389–1396.
4. Плеханов А.Н., Товаршинов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению печёночной недостаточности (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. Т. 1. №4 (110). С.156-161.
5. Кобринский Б.А., Молодченков А.И., Благодосклонов Н.А., Лукин А.В. Методы мета-анализа в диагностике вариантов и лечении пациентов с печеночной недостаточностью // Программные продукты и системы. 2017. Т. 30. №4. С.745-753.
6. Zadeh L.A. Fuzzy sets as a basis for a theory of possibility // Fuzzy Sets Systems. 1978. Vol. 1, №1. P.3-28.

Работа выполнена при поддержке РФФИ в рамках научного проекта №16-29-07354.

UDC: 51.78: 616.3

Blagosklonov N.A., Kobrinskii B.A., Petrovsky A.B.

Set-theoretic models for the choice of treatment methods for patients with liver failure

Abstract. The paper considers the use of sets with repeating elements (multisets) in the modeling of diagnosis and treatment of liver failure, taking into account various forms of the disease, the stages of course, medical tactics depending on the form of liver failure. Constructed models "Patient with liver failure" and "Treatment of liver failure" allow to provide an effective selection of personalized treatment option.

Keywords: liver failure, drug-induced liver injury, choice of alternative treatment, multiset, simulation of diagnosis and treatment.