



УДК 612.014

М. А. Мунассар

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)

## Методы оценки и коррекции функционального состояния организма человека при применении лекарственных средств

*Рассматриваются современные методы оценки и коррекции функционального состояния организма человека при лекарственном воздействии в лечебных целях. Разработан алгоритм, позволяющий оценивать и корректировать функциональное состояние организма в реальном масштабе времени с использованием ИОС.*

### Информационная обратная связь, функциональное состояние организма, оценка, саморегуляция, online-регистрация, дозирование лекарственных препаратов

В настоящее время существует огромное количество лекарственных препаратов. Каждый препарат применяется в определенных стандартизированных дозах, которые изменяются для различных групп пациентов в зависимости от их физиологического состояния. Обычно доза при необходимости корректируется по прошествии определенного промежутка времени. Однако большинство корректировок дозы препарата не учитывает функциональное состояние организма (ФСО) пациента в реальном масштабе времени. Также часто не учитывается индивидуальная реакция организма на внутриклеточном уровне, что может привести к нарушению биохимических процессов в клетке, обеспечивающих процессы управления и саморегуляции. Это приводит к появлению широкого спектра патологий, часто объединяемых в группу «болезней регуляции» [1], [2].

По этой причине необходимо создание аппаратно-программных комплексов, позволяющих контролировать и регулировать состояние организма в целом и на клеточном уровне. В этом может помочь создание комплексов с информационной обратной связью (ИОС), позволяющей в реальном времени контролировать ФСО. Иначе говоря, информация о состоянии пациента или одной из его функциональных систем используется для

непрерывного или дискретного управления внешним воздействием. При этом online-регистрация и анализ психофизиологических параметров организма с последующим функциональным преобразованием выбранного (из списка психофизиологических параметров) сигнала и предъявлением его в сферу органов чувств испытуемого осуществляется в биотехнической системе. Функционирование ИОС направлено на поддержание нормального состояния организма в системе гомеостаза [1], [3], [4].

В связи с этим развитие математических методов и моделей, служащих основой программно-аналитических комплексов с ИОС, реализующих диагностический и терапевтический процессы в медицине, становится приоритетным направлением.

Значительная часть работ данного направления посвящена вопросам создания распределенных модульных архитектур комплексов, реализующих технологии гибридных экспертных систем на основе интеллектуальных агентов. В них каждый модуль отвечает за диагностику состояния определенной подсистемы организма, комплексная оценка состояния организма осуществляется на основе экспертных знаний. Важен вопрос объединения специализированных диагностических модулей без потери их функциональной возможности.

Обычно используемые в медицинской практике диагностические показатели, приведенные в медицинской литературе, основаны на многолетних наблюдениях и носят среднестатистический характер. Статистический подход, как известно, оперирует усредненными показателями, которые имеют большой разброс, что не предоставляет возможности достоверно оценить состояние конкретного человека. Следует отметить, что в медицинской практике используются как точечные, так и интервальные количественные показатели, а также вербальные описания [5].

Из-за большого объема исходных данных врачу трудно выделить наиболее значимые для данной задачи оценки функционального состояния показатели. Задача формирования совокупности наиболее значимых показателей решается на интуитивном уровне высококвалифицированными специалистами. На основе наиболее значимых показателей врач-эксперт относит функциональное состояние организма человека к определенному классу, определяющему характер лечения.

Выбор метода лечения в медицине напрямую связан с комплексной оценкой ФСО человека. В частности, во время проведения процедуры инфузии в стационаре медицинского учреждения очень важно контролировать состояние пациента в реальном масштабе времени и вовремя корректировать получаемую дозу лекарства. Также оценка состояния всего организма пациента необходима для определения его способности перенести тот или иной вид оперативного вмешательства.

Основой оценки функционального состояния служит, как правило, многолетний опыт врача по анализу разносторонней информации о состоянии подсистем организма на основе типовых методик анализа и оценки показателей состояния. Поэтому процесс принятия решения в большей степени зависит от опыта и компетентности врача. Очевидно, что ошибки в определении ФСО, особенно свойственные малоопытным врачам, приводят к неэффективности лечения и к серьезным последствиям. Но часто даже опытные врачи не могут достоверно оценить функциональное состояние пациента, поскольку не обладают достаточным количеством информации в связи с тем, что показатели состояния организма снимаются только в определенных коротких промежутки времени. Например, анализ крови берется только один раз в сутки, а в определенных случаях необходим постоянный контроль состава крови для постановки точного диагноза или выбора дозы лекарств [6].

В связи с этим создание математических моделей, формализующих процесс принятия диагностического решения и учитывающих вариативность разнотипных показателей и характер взаимосвязей между ними в реальном масштабе времени, является актуальной задачей.

Техническая реализация созданных моделей и алгоритмов принятия решения в виде программно-аналитического комплекса поможет врачам более объективно оценивать текущее состояние человека.

Фактически ФСО оценивают по обширной совокупности взаимосвязанных разнотипных показателей, определяющих состояние подсистем организма (данные анализа крови, электрокардиограммы, температура тела и др.).

Задача оценки ФСО состоит в формировании совокупности типологических классов  $Z = (z_1, \dots, z_k)$  и формулировании набора правил, в соответствии с которыми изучаемый объект, описываемый характеристическим вектором показателей, может быть отнесен к одному из выделенных классов. Принадлежность пациента к определенному классу определяет соответствующую группу методов лечения.

Традиционно в медицинской диагностике используется оценка ФСО по показателям, приведенным к точечному количественному виду, на основе статистических методов. Для повышения объективности и качества принятия решения предлагается использовать методы нечеткой логики и нейронных сетей, формализующих опыт высококвалифицированного врача и учитывающих нечеткую и интервальную природу показателей.

К основным этапам предложенного метода оценки ФСО относятся:

1) формирование характеристического вектора показателей функционального состояния  $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_d)$ , компонентами которого являются разнотипные показатели (например, температура тела, результаты биохимического анализа крови, аритмия)  $x_1, x_2, \dots, x_d$  ( $d$  – количество показателей), приведенные к точечному количественному виду;

2) формирование вектора классов функциональных состояний  $\mathbf{Z} = (z_1, \dots, z_k)$ , компоненты которого  $z_1, \dots, z_k$  – классы состояний ( $k$  – количество классов), где  $\mathbf{Z} = f(\mathbf{X})$ ;

3) вычисление количественных оценок информативности показателей с последующим выделением наиболее значимых и формирование

моделей линейной зависимости вектора состояний от исходных показателей;

4) ввод разнотипных показателей в интервальном виде и исследование их свойств на основе нейронечеткой модели нелинейной зависимости вектора состояний от исходных показателей, отражающей также нелинейные взаимосвязи между показателями.

На первом этапе формируется характеристический вектор показателей состояния  $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_d)$  и выполняется приведение показателей, представленных вербальным описанием и временными рядами, к точечному количественному виду с использованием систем кодирования, определяемых экспертами. Например, в качестве точечной оценки функционального состояния, получаемой из анализа временного ряда, может выступать широко используемый показатель вариабельности электрокардиосигнала.

На втором этапе формируется вектор классов функциональных состояний  $\mathbf{Z} = (z_1, \dots, z_k)$  на основе технологии кластеризации, использованной Г. Мекка, С. Рауних, А. Папалардо для кластеризации текстовой информации.

Идея технологии состоит в формировании классов функционального состояния, формально представляющих систему ортогональных координат в новом пространстве показателей, образованных с помощью линейной комбинации исходных показателей.

Пусть имеется выборка из  $n$  объектов, состояние каждого из которых описывается характеристическим вектором показателей  $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_d)$ . Сформируем матрицу  $A$  размером  $d \times n$ , в столбцах которой – показатели состояния, в строках – образы функциональных состояний конкретных людей. Для выделения центров классов и их границ, характеризуемых дисперсией отдельных показателей, представим матрицу  $A$  в новом векторном пространстве, используя метод сингулярного разложения:

$$A = U \Sigma V^T = \sum_{i=0}^r \sigma_i u_i v_i^T.$$

Векторы-столбцы матрицы  $V^T$  – центры классов;  $\Sigma$  – диагональная матрица дисперсий, характеризующих границы образованных классов:

$$\Sigma = \text{diag}(\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_r), \sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_r > 0,$$

$$\sigma_i = u_i^T A v_i, u_i^T u_i = 1, v_i^T v_i = 1.$$

Для выделения  $k$  наиболее значимых (линейно независимых) классов примем  $k = r$  (где  $r$  – ранг матрицы  $A$ ). Пусть  $\Sigma_k = \text{diag}(\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_k)$ , т.е.  $k \times k$  – главный минор матрицы  $\Sigma$ , показывающей размерность пространства классов ФСО. Аналогично допустим, что  $U_k$  является ограничением матрицы  $U$  для первых  $k$  левых сингулярных векторов, а  $V_k^T$  – ограничением матрицы  $V^T$  для первых  $k$  правых сингулярных векторов, тогда:

$$A_k = U_k \Sigma_k V_k^T. \quad (1)$$

Метод сингулярного разложения выполняет в пространстве  $V_k \Sigma_k$  оптимальную группировку исходных объектов относительно осей координат  $k$  (вначале  $k = 2$ , разброс данных определяется дисперсией  $\sigma_k$ ), поэтому большая часть вариации данных (а следовательно, информации), сосредоточена в первых  $k$  координатах ортонормированных векторов-столбцов  $v^T$ . Каждый вектор-столбец матрицы  $V_k \Sigma_k$  образует класс ФСО  $\mathbf{Z} = (z_1, \dots, z_k)$ .

Сократим размерность пространства функциональных состояний за счет удаления менее значимых. Для этого после нахождения всех максимальных сингулярных значений и соответствующих им левых и правых сингулярных векторов, для каждого вектора-столбца матрицы  $V_k \Sigma_k$  строится граф, связывающий точки  $X_i$  в данном пространстве. Связи между точками  $X_i$  описываются расстояниями Махалланобиса, выражающими меру подобия объектов.

Далее из каждого графа удаляются наиболее длинные связи. Объекты, расстояние между которыми меньше среднего значения всех расстояний, представленных в графе, остаются связанными и образуют класс ФСО.

Алгоритм построения графов останавливается, как только найдено оптимальное значение  $k$ . Проверка оптимальности выбора значения  $k$  осуществляется, исходя из оценки качества  $Q(MST_k)$  полученных классов:

$$\begin{cases} Q(MST_k) \geq Q(MST_{k-1}) \\ Q(MST_k) > Q(MST_{k+1}) \end{cases} Q(MST_k) = k \sum_{i=1}^{k-1} c(e), \quad (2)$$

где  $c(e)$  – стоимость длины  $l(e)$  дуги  $e$ , определяемая следующим образом:

$$c(e) = l(e) - (\text{avg}_k + \sigma_k), \quad (3)$$

где  $avg_k$  – среднее значение длины дуг графа;  $\sigma_k$  – стандартное отклонение распределения состояний в проецированном пространстве. Смысл показателя качества состоит в том, что он учитывает количество образов ФСО, попадающих в класс, размер класса и расстояние между классами.

На третьем этапе метода формируются модели линейной зависимости вектора состояний от исходных показателей на основе дискриминантных функций, в которых коэффициенты дискриминации количественно выражают критерии информативности показателей.

Особенность рассматриваемой задачи состоит в том, что образы ФСО могут находиться в

$$R^{(1)} : \begin{cases} \text{если } x_1 \text{ есть } A_{1(1)}^1 \text{ и } x_2 \text{ есть } A_{2(1)}^1 \text{ и... и } x_q \text{ есть } A_{q(1)}^1, \\ \text{то } y_1 = a_1^1 x_1 + a_2^1 x_2 + \dots + a_q^1 x_q; \\ \vdots \\ \vdots \end{cases} \quad (5)$$

$$R^{(p)} : \begin{cases} \text{если } x_1 \text{ есть } A_{1(s)}^p \text{ и } x_2 \text{ есть } A_{2(s)}^p \text{ и... и } x_q \text{ есть } A_{q(s)}^p, \\ \text{то } y_p = a_1^p x_1 + a_2^p x_2 + \dots + a_q^p x_q, \end{cases}$$

окрестностях границ классов, что является основной причиной погрешности классификации пациентов врачом. Очевидно, что для более точной идентификации ФСО необходимо учитывать интервальные показатели. С этой целью на четвертом этапе метода предложено использовать гибридную нечеткую нейронную сеть (см. рис. 1), позволяющую также исследовать нелинейные взаимосвязи между показателями.

Архитектура нечеткой нейронной сети предназначена для реализации процедуры уточнения идентификации классов функциональных состояний (с учетом временных рядов, вербальных описаний) по набору показателей и состоит в нахождении для каждого класса  $z_k$  решающего правила, такого, что

$$\tilde{X} \in z_k : f_k(\tilde{X}) > f_i(\tilde{X}), i = 1, \dots, k. \quad (4)$$

Входными данными для нечеткой нейронной сети являются интервальные данные. Интервалы значений для каждого показателя формируются на основе знаний экспертов. Для приведения биосигналов, представленных временными рядами, к интервальному виду использован блок нейронной сети, построенный по принципу сетей адаптивного резонанса. На вход блока нейронной сети подается шаблон параметров, характеризующих биосигнал (региструемый многоканальным устройством),

который на выходе преобразуется в интервальную оценку состояния изучаемой подсистемы.

Первый слой нечеткой сети, выполняющей оценку ФСО, содержит количество узлов, равное общему числу показателей, последний слой содержит один узел, на выходе которого – оценка ФСО.

Каждый слой нечеткой сети образован совокупностью узлов, являющихся стандартными адаптивными нечеткими системами умозаключения  $G(v)$ . Каждый узел обрабатывает группу из 2 независимых показателей и формирует на выходе промежуточный показатель, который далее участвует в обработке в следующем слое:

где  $q$  – количество показателей ФСО (исходных или промежуточных), поступающих на вход сети;

$A_{q(s)}^p$  – функция принадлежности четкого значения показателя  $x_q$  нечетким множествам ( $s$  – количество нечетких множеств, определяемых экспертами для данного показателя);  $y_p$  – значение промежуточного показателя, формируемое на выходе каждого узла сети.

В качестве критерия образования группы показателей состояния, поступающих на вход узлов нечеткой нейронной сети, выбрана кросс-энтропия:

$$I(x_2, x_1) = \log(N_{x_1} N_{x_2} / N_{x_1 x_2}), \quad (6)$$

где  $N_{x_1}$  – количество клеток, занимаемых показателем  $x_1$ ;  $N_{x_2}$  – количество клеток, занимаемых показателем  $x_2$ ;  $N_{x_1 x_2}$  – количество клеток, в которых содержатся точки с координатами  $(x_1, x_2)$ . Кросс-энтропия выражает степень прогнозируемости показателя  $x_j$  показателем  $x_i$ .

В группу объединяются показатели, значение кросс-энтропии для которых минимально, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между показателями. Это – ключевое свойство, поскольку реализуемая модель предназначена для выявления

нелинейных взаимосвязей между показателями, которые невозможно выявить, используя статистические методы анализа.

Таким образом, применение совокупности нечетких нейронных сетей, реализующих нечеткие правила вывода, а также кросс-энтропии при

группировке показателей состояния позволяют исследовать нелинейное взаимодействие показателей в неявном виде. Анализ нелинейных взаимосвязей позволяет уточнить состояния пациентов, которые по результатам статистического анализа оказались на границе классов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахлаков М. К, Мунассар М. А. Активизация регуляторных способностей организма человека информационной обратной связью // Изв. СПбГЭТУ «ЛЭТИ». 2015. № 2. С. 54–60.
2. Михайлов И. Б. Клиническая фармакология и терапия. М.; СПб., 1998. С. 6–30.
3. Суворов Н. Б., Падерно П. И. Надежность человека в системах управления: учеб. пособие. СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2011. 64 с.
4. Suvorov N. Psychophysiological training of operators in adaptive biofeedback cardiorythm control // The Spanish J. of Psychology. 2006. Vol. 9, № 2. P. 193–200.
5. Mougiakakou S. G. Diagnosis: A telematics enabled system for medical image archiving, anagement and diagnosis assistance // IEEE IST. Oct. 2006. № 4–5. P. 1265–1290.
6. Дубынин В. А. Регуляторные системы организма человека. М.: Дрофа, 2003. 368 с.

M. A. Munassar

*Saint-Petersburg state electrotechnical university «LETI»*

## METHODS OF ASSESSING AND CORRECTIING THE FUNCTIONAL STATE OF THE HUMAN BODY DURING THE USE OF MEDICINES

*The article considers modern methods assessing and correcting the functional state of the human body during exposed to the medicines for medicinal purposes. The algorithm allowing online to assess and correct the functional state of the organism with use of Information feedback was developed.*

**Information feedback, the functional state of the body, bio assessment, self-regulation, online registration, dispensing of medicines**