

УДК 532.135: (612.2-616.2)

В.П.Колосов, Ю.М.Перельман, Н.В.Ульянычев

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИЙ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ***ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***Резюме**

Предложена методология прогнозирования в пульмонологической клинике с использованием системного анализа экзогенных влияний на течение болезней органов дыхания. Разработаны конкретные технологии прогнозирования на системном и организменном уровнях с применением метода дискриминантного анализа.

SUMMARY

V.P.Kolosov, J.M.Perelman, N.V.Ulianichev

**METHODOLOGICAL APPROACHES TO
DEVELOPING OF TECHNOLOGIES
OF FORECASTING IN PULMONOLOGY**

The methodology of forecasting in clinical pulmonology with use of the system analysis of exogenic influences on natural history of respiratory diseases is offered. The concrete technologies of forecasting on systemic and organismic levels with application of a discriminant analysis are developed.

Современный уровень развития медицины, все более интегральный характер ее взаимодействия с точными науками, а также реальные потребности клиники в доказательном прогнозировании естественного течения болезни объясняют нарастающий интерес к методологическим аспектам проблемы математического моделирования патологических процессов. Предвидение наиболее вероятного развития событий обеспечивает возможность принимать оптимальные управленческие решения по профилактике болезни, лечению и реабилитации больных. Наиболее адекватным научным инструментом предсказания возникновения и течения патологического процесса в организме служит методология системного анализа, предусматривающая на основе получения максимально возможного объема информации установление взаимосвязей в функционировании системы, выявление отклонений параметров, характеризующих ее деятельность и моделирование тенденций развития процесса.

Разработка эффективных мер профилактики и оказания помощи больным с заболеваниями органов дыхания – одна из ведущих проблем здравоохранения, поэтому прогнозирование в этой области медицины вызывает особый интерес. Фундаментальный подход к решению указанной проблемы с позиций системного анализа требует выделения ключевых факторов, запускающих, проявляющих и сопровождающих патологический процесс.

Многолетние исследования ученых ГУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН показали, что гиперреактивность

дыхательных путей является универсальным патофизиологическим феноменом, наиболее ярко отражающим нарушение взаимодействия дыхательной системы с внешней средой [1-4]. Одновременно было установлено, что бронхиальная гиперреактивность может явиться триггерным механизмом формирования цепи кардиореспираторных нарушений. Быстрое ухудшение бронхиальной проходимости в ответ на действие как природных, так и техногенных факторов – существенный фактор формирования не только обструкции дыхательных путей, но и дисфункции дыхательных мышц, мукоцилиарного аппарата, легочной артериальной гипертензии и легочного сердца. Отсюда очевидно, что системный анализ взаимосвязи измененной реактивности дыхательных путей с ключевыми звеньями патогенеза бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких – наиболее обоснованный и эффективный путь разработки прогнозных математических моделей и создания решающих правил в пульмонологической клинике.

Реализация системного подхода в клинической пульмонологии может быть представлена следующей схемой:

1. Системный анализ реакции дыхательной системы на воздействие факторов окружающей среды.
2. Выделение ключевых (триггерных) механизмов патологического процесса.
3. Математическое моделирование патологических реакций дыхательной системы.
4. Прогнозирование отдельных кардиореспираторных нарушений и течения болезни в целом.
5. Разработка системы поддержки принятия лечебного решения (управление).

Такой подход может быть реализован только при наличии совершенного математического и аппаратно-программного инструментария. В ГУ Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания СО РАМН на основе построения математической модели системы внешнего дыхания человека [5] и детального изучения реальной медицинской практики создана диалоговая интегрированная многопользовательская автоматизированная система для обеспечения научных исследований в ходе лечебно-диагностического процесса [6]. Система представляет собой рабочее место (операционную оболочку) врача-исследователя и состоит из совокупности подсистем, решающих различные задачи (рис. 1).

Подсистема контроля предоставляет возможность получения качественно новой информации при проведении клинко-физиологического эксперимента (многоканальный эксперимент). Модуль диагностики позволяет объективизировать диагностику патологических процессов в бронхолегочной системе путем от-

слеживания изменений важнейших параметров морфофункционального состояния и определения взаимосвязей между ними. Подсистема библиографической консультации дает возможность быстрого получения справочной информации по новейшим методам диагностики и лечения с целью совершенствования эвристических моделей болезней органов дыхания.

Подсистема статистической обработки, включающая в себя большинство из известных на сегодня методов статистики (дисперсионный, корреляционный, регрессионный, дискриминантный, анализ временных рядов), предоставила пользователю мощный инструмент экспертного уровня интерактивного анализа данных. Языковой интерфейс, форма представления информации позволяют работать с ней неподготовленному пользователю, что открывает возможность для клинициста на основе самостоятельного глубокого анализа накопленной информации разрабатывать прогнозные модели и решающие правила. Подсистема моделирования лечения обеспечивает выработку оптимальных корректирующих воздействий с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Созданная автоматизированная система позволяет в реальном времени выдвинуть множество альтернативных гипотез, исследовать их и построить одну либо несколько связанных моделей, релевантных изучаемому явлению и имеющих продуктивное содержание.

Нами на модели хронической обструктивной болезни легких продемонстрирована возможность разработки способов прогнозирования формирования бронхиальной обструкции, её прогрессирования, развития хронического легочного сердца, стабильного течения заболевания на основе ряда клинико-физиологических показателей с использованием метода дискриминантного анализа. Предлагаемая технология прогностического моделирования включает следующие этапы:

1. Планирование проспективного исследования с выделением первичной (формирование бронхиальной обструкции), вторичной (прогрессирование обструкции, обострение заболевания, стабильное течение заболевания) и конечной (формирование хронического легочного сердца) точек наблюдения.

2. Формирование когорты больных на основе общности ключевых признаков заболевания с использованием экспертной системы (эвристической модели) путем запроса к базе данных (база данных в форме электронных историй болезни непрерывно заполняется в ходе лечебно-диагностического процесса).

3. Выделение из общей совокупности пациентов выборок с целью поиска ключевых признаков отличия.

4. Проведение ретроспективного системного анализа патофизиологических изменений и особенностей течения заболевания с использованием многомерного дисперсионного и регрессионного анализа.

5. Проведение дискриминантного анализа с созданием математических моделей, обеспечивающих максимальную степень достоверности принимаемого врачебного решения по контролю заболевания.

С позиций клинициста независимо от того, является ли некий фактор риска причиной того или иного патологического процесса, его присутствие позволяет прогнозировать вероятность развития определен-

ного исхода. Используя предложенную технологию, удалось разработать совокупность способов прогнозирования, обеспечивающих всестороннее представление о путях развития заболевания у конкретного пациента.

На основании установленных закономерностей разработан способ прогнозирования обструкции дыхательных путей на основе определения реакции бронхиальной проходимости на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом, в соответствии с которым регистрируют величину объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) до и после холодовой бронхопровокации и решают дискриминантное уравнение:

$$D=4,641 \times \Delta \text{ОФВ}_1.$$

Появление обструкции дыхательных путей у больных хроническим необструктивным бронхитом в течение года прогнозируют при D меньше граничного значения, составляющего -63,4.

С целью определения возможности прогнозирования прогрессирования обструкции дыхательных путей на основании количественной оценки прогностических факторов была создана исходная когорта больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в стадии ремиссии заболевания. Посредством дискриминантного анализа установлены два наиболее отличающихся показателя, по которым вероятность прогрессирования обструкции была высоко достоверной (99,95%): снижение ОФВ₁ после бронхопровокационной фармакологической пробы и индекс курящего человека (ИК). Это означает, что в основе прогрессирования обструкции важную роль играет исходный уровень гиперреактивности дыхательных путей. При этом интенсивность курения табака выступает в качестве отягощающего фактора прогрессирования обструкции.

На основании установленных закономерностей разработан способ прогнозирования прогрессирования обструкции дыхательных путей, в соответствии с которым с помощью бронхопровокационной пробы с 0,1% раствором ацетилхолина хлорида определяют реактивность дыхательных путей по степени падения ОФВ₁ ($\Delta \text{ОФВ}_1$), с помощью анамнеза у больного определяют ИК человека путем умножения количества сигарет, выкуренных в течение суток, на 12 (число месяцев в году) и решают дискриминантное уравнение:

$$D=0,49 \times \Delta \text{ОФВ}_1 - 0,038 \times \text{ИК}.$$

Прогрессирование обструкции дыхательных путей прогнозируется при D меньше граничного значения -11,98.

С помощью дискриминантного анализа нами выведено уравнение, позволяющее прогнозировать обострение ХОБЛ в течение года по снижению ОФВ₁ после бронхопровокационной фармакологической пробы: $D=2,54 \times \Delta \text{ОФВ}_1$, где $\Delta \text{ОФВ}_1$ – % снижения его по отношению к исходному уровню в результате проведенной пробы. Граничное значение дискриминантной функции равно -5,77, вероятность ошибочной классификации составляет 32,2%. Точность диагностики прогнозирования обострения повышается при учете исходной величины ОФВ₁. При этом формула прогнозирования приобретает вид:

$$D=-2,94 \times \text{ОФВ}_1 + 1,34 \times \Delta \text{ОФВ}_1,$$

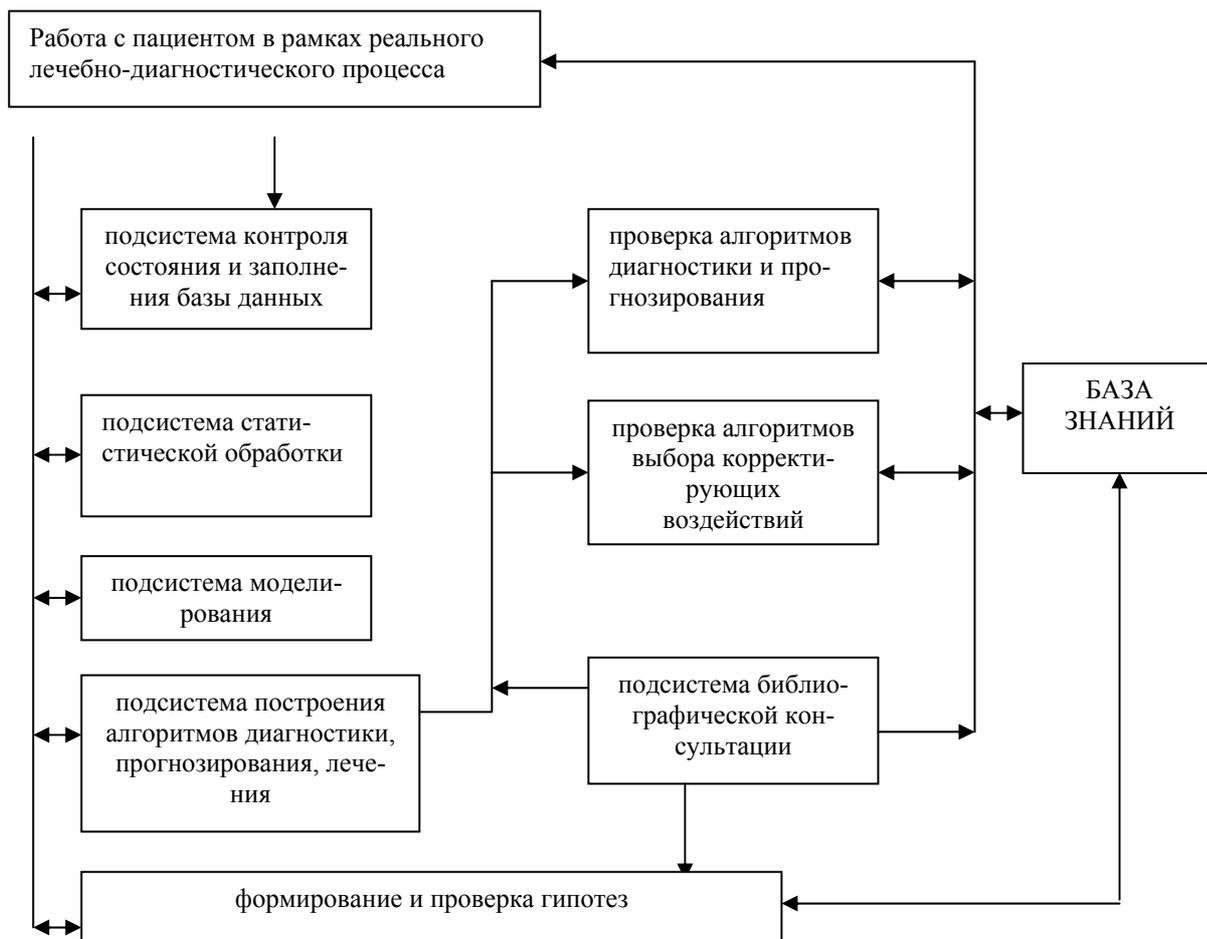


Рис. 1. Структура автоматизированной системы для обеспечения научных исследований в области физиологии и патологии дыхания.

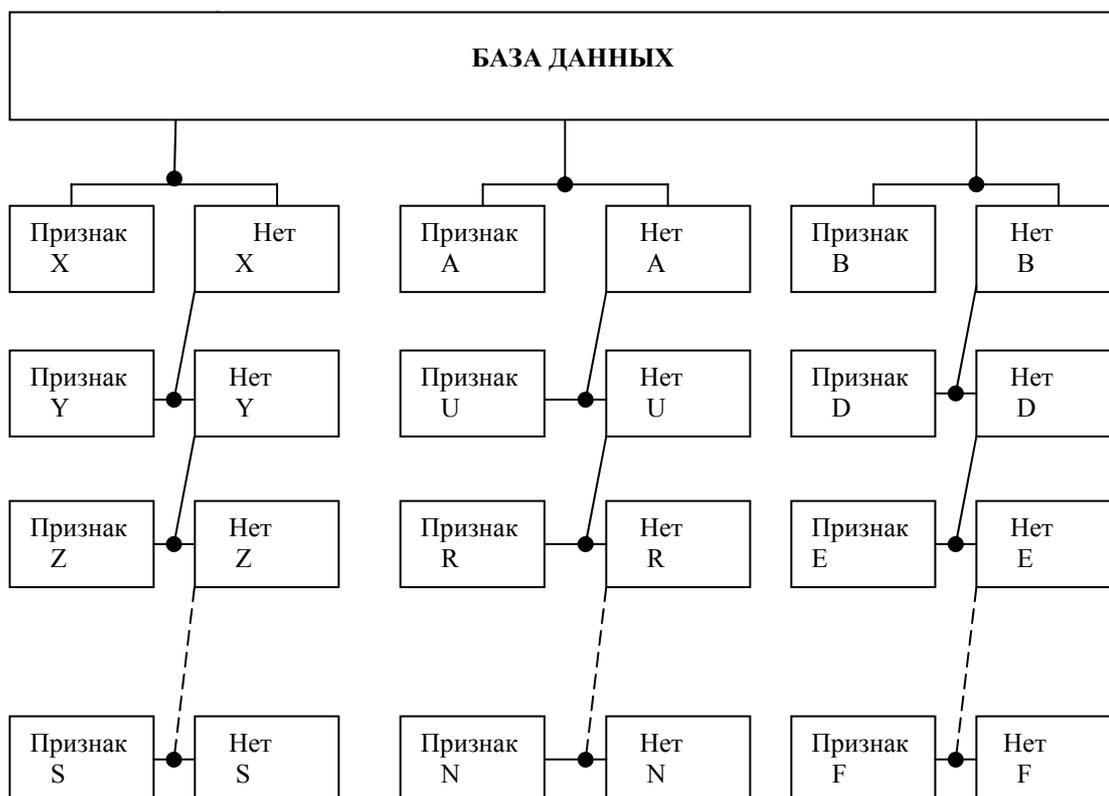


Рис. 2. Общая структура бинарного (дихотомического) дерева для построения прогностических алгоритмов.

где $ОФВ_1$ – исходный уровень показателя (л), $\Delta ОФВ_1$ – % изменения его после бронхопровокационной пробы. Гранничное значение дискриминантной функции составляет -19,34, вероятность ошибочной классификации составляет 8,9%.

С использованием дискриминантного анализа разработан способ прогнозирования хронического легочного сердца у больных ХОБЛ, включающий определение прогностических факторов риска: $ОФВ_1$ (л), $\Delta ОФВ_1$ (в % от исходной величины после бронхопровокационной пробы с 0,1% раствором ацетилахолина хлорида), систолического давления в легочной артерии (СДЛА, мм рт.ст.) и отношения максимальной скорости транстрикуспидального кровотока в диастолу ($Е/А$, где $Е$ – максимальная скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения правого желудочка, $А$ – максимальная скорость кровотока во время систолы правого предсердия в фазу позднего диастолического наполнения правого желудочка). Решают дискриминантное уравнение:

$$D = -13,359 \times ОФВ_1 - 1,228 \times \Delta ОФВ_1 + 0,269 \times СДЛА - 3,517 \times Е/А,$$

и при величине D больше -9,40 прогнозируют появление хронического легочного сердца в течение года.

Результаты проведенных исследований дают основание считать, что оценка реактивности дыхательных путей позволяет с достаточно высокой точностью определять прогноз формирования и прогрессирования обструкции бронхов, развития кардиореспираторных осложнений в виде утомления и слабости дыхательных мышц, мукоцилиарной недостаточности, а также прогнозировать стабильность течения ХОБЛ. Совокупность разработанных способов обеспечивает выработку максимально доказательных управляющих воздействий в виде индивидуальных программ лечения и профилактики ХОБЛ в отличие от распространенного в настоящее время подхода в виде стандартов лечения, ориентированных на степень тяжести заболевания.

Коренное отличие предлагаемого нами клинкофизиологического подхода к прогнозированию заключается в комбинации эвристической модели течения заболевания, основанной на экспертных оценках, и формализованной модели, основанной на статистическом (вероятностном) анализе данных проспективных клинических исследований. При этом благодаря применению экспертной системы фактически осуществляется своеобразное «шунтирование» процесса медицинских инноваций, обеспечивающее наиболее короткий путь от нового фундаментального знания к созданию конкретной медицинской технологии диагностики, профилактики и прогнозирования результатов лечения (управляющего воздействия).

Разработанная система содержит все необходимое для построения обучающих алгоритмов прогнозирования, диагностики и лечения типа "бинарного дерева" (рис. 2) в последовательном, параллельном или совмещенном вариантах.

Для этого необходимо и достаточно в соответствии со структурой дерева и разработанным механизмом выборки сформировать группы пациентов из имеющейся базы данных, проанализировать их на

основе пакета статистики, а затем, скорректировав и используя программы пошагового дискриминантного анализа, выделить диагностически значимые параметры и построить дискриминантное уравнение для каждого узла. Это дискриминантное уравнение позволяет осуществить диагностику вновь поступающих пациентов, тем самым увеличивая объем обучающих выборок и точность каждого последующего диагноза. Точность диагностики в каждом узле определяет достоверность прогноза, выбора тактики лечения и наоборот.

В настоящее время на основе предложенного подхода успешно разрабатываются способы прогнозирования течения болезней органов дыхания, эффективности их медикаментозной и немедикаментозной профилактики и коррекции. Опережающее знание ближайших и конечных исходов заболевания имеет критическое значение не только в пульмонологической клинике, но и в социальной сфере жизнедеятельности населения целых регионов. Оно позволяет по-новому оценить перспективы планирования оказания специализированной медицинской помощи.

Внедрение в клиническую практику ГУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН разработанного клинкофизиологического подхода к прогнозированию кардиореспираторных осложнений с использованием описанной автоматизированной системы обеспечило не только совершенствование научно-исследовательской работы по моделированию течения болезней органов дыхания, но и эффективное управление и контроль за состоянием респираторного здоровья населения в условиях диспансеризации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите [Текст]/Ю.М.Перельман, Н.С.Прилипко//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-1998.-Вып.1.-С.28-34.
2. Актуальные аспекты экологической физиологии дыхания [Текст]/Ю.М.Перельман//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2001.-Вып.8.-С.20-26.
3. Холодовая реактивность дыхательных путей у больных хроническим бронхитом [Текст]/А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман//Пульмонология.-2003.-№3.-С.24-27.
4. Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона [Текст]/В.П.Колосов: автореф. дис. ... д-ра мед.наук.-М., 1991.-40 с.
5. Модель внешнего дыхания, как информационная основа автоматизированной научно-исследовательской системы [Текст]/Н.В.Ульянычев, Ю.М.Перельман, В.Ф.Ульянычева//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2004.-Вып.18.-С.80-84.
6. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека [Текст]/Н.В.Ульянычев.-Новосибирск: Наука, 1993.-246 с