

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ОСНОВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Е.А. Черняева

В статье рассматриваются задачи рационализации и диагностики выбора тактики лечения на основе нелинейного прогностического моделирования. Предложен алгоритм диагностики и управления тактикой лечения пациентов с острой почечной недостаточностью с учетом возможности использования методов прогностического моделирования и адаптивных процедур принятия решений. Рассмотрен механизм перехода от квадратичных моделей к смешанным нелинейным моделям множественной регрессии на основе их параметризации

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, прогностическое моделирование, адаптивные алгоритмы

Острая почечная недостаточность (ОПН) все чаще осложняет сочетанную патологию и любые неотложные состояния - острые отравления, сочетанную травму, хирургические вмешательства, гнойно-септические осложнения, инфекционные заболевания и т.п. Эти осложнения даже в ЛПУ оснащенных самым высокотехнологичным оборудованием сопровождаются высокой летальностью (50-70 %).

Необходимость учета большого числа взаимосвязанных факторов и быстро меняющихся требований к адекватной оценке и прогнозированию состояния больного, выбору и корректировке схемы лечения диктует необходимость использования вычислительной техники в рамках систем интеллектуальной поддержки принятия решений.

Процесс выбора методов диагностики и лечения острой почечной недостаточности, представленный на рис. 1 состоит из ряда этапов, позволяющих реализовать итерационный процесс выбора схемы ведения пациента от момента обращения пациента в ЛПУ до его выздоровления.

На начальном этапе после сбора необходимых данных по результатам клинических и инструментальных методов исследования производится структуризация информации, состоящая из двух этапов: фильтрации информации в случае обнаружения в структуре данных пропущенных или недостоверных сообщений и процедуры исключения параметрической избыточности с целью исключения мультиколлинеарности [1].

Далее целесообразной является трехуровневая схема автоматической классификации пациентов с ОПН по степени тяжести. На первом уровне – проводится дискриминантный анализ с целью приблизительного (грубого) оценивания состояния вновь поступившего пациента в соответствии с классификацией ВОЗ по степени тяжести ОПН: легкая, средняя, тяжелая [3]. В том случае если условия применимости классического дискриминантного анализа не выполняются (например, по причине того, что не все независимые переменные измерены в непрерывной шкале), то

применяются общие методы дискриминантного анализа. Такая приближенная оценка важна для принятия предварительных решений относительно дальнейшей тактики ведения пациента. На втором уровне формируется прогностический индекс тяжести течения патологического процесса, в данном случае учитывающий уже более информативные с клинической точки зрения, а, следовательно, и более точные показатели, такие как показатели гомеостаза, тензиометрические и реометрические данные сыворотки крови, а также клиренс-тесты для определения функционального состояния почек у больных с ОПН.

И, наконец, на третьем уровне необходимо построение прогностических моделей, описывающих взаимосвязь интегрального показателя с факторами риска в соответствии с четырьмя стадиями течения острой почечной недостаточности, а именно: начальной, олигоанурической, диуретической и стадии выздоровления. Результаты моделирования оценивают вероятность перехода из одной стадии в другую и могут служить основанием для принятия решений о назначении предварительного лечения. Если на данном этапе было принято решение о назначении заместительной терапии, то переходят к следующему этапу.

Следующий этап – этап выбора метода заместительной терапии, который зависит от этиологии и тяжести острой почечной недостаточности верифицированной на предыдущем уровне. Методы заместительной терапии при ОПН, имеющиеся сегодня в арсенале врача, можно разделить на прерывистые и непрерывные продолжительные.

К прерывистым относятся гемодиализ, гемодиализация, комбинация изолированной ультрафильтрации с гемосорбцией.

Непрерывные продолжительные представлены продолжительной вено-венозной (артерио-венозной) гемофильтрацией, продолжительным вено-венозным (артерио-венозным) гемодиализом, продолжительной вено-венозной (артерио-венозной) гемодиализацией, медленной продолжительной вено-венозной (артерио-венозной) ультрафильтрацией и продолжительным равновесным перитонеальным диализом [3].

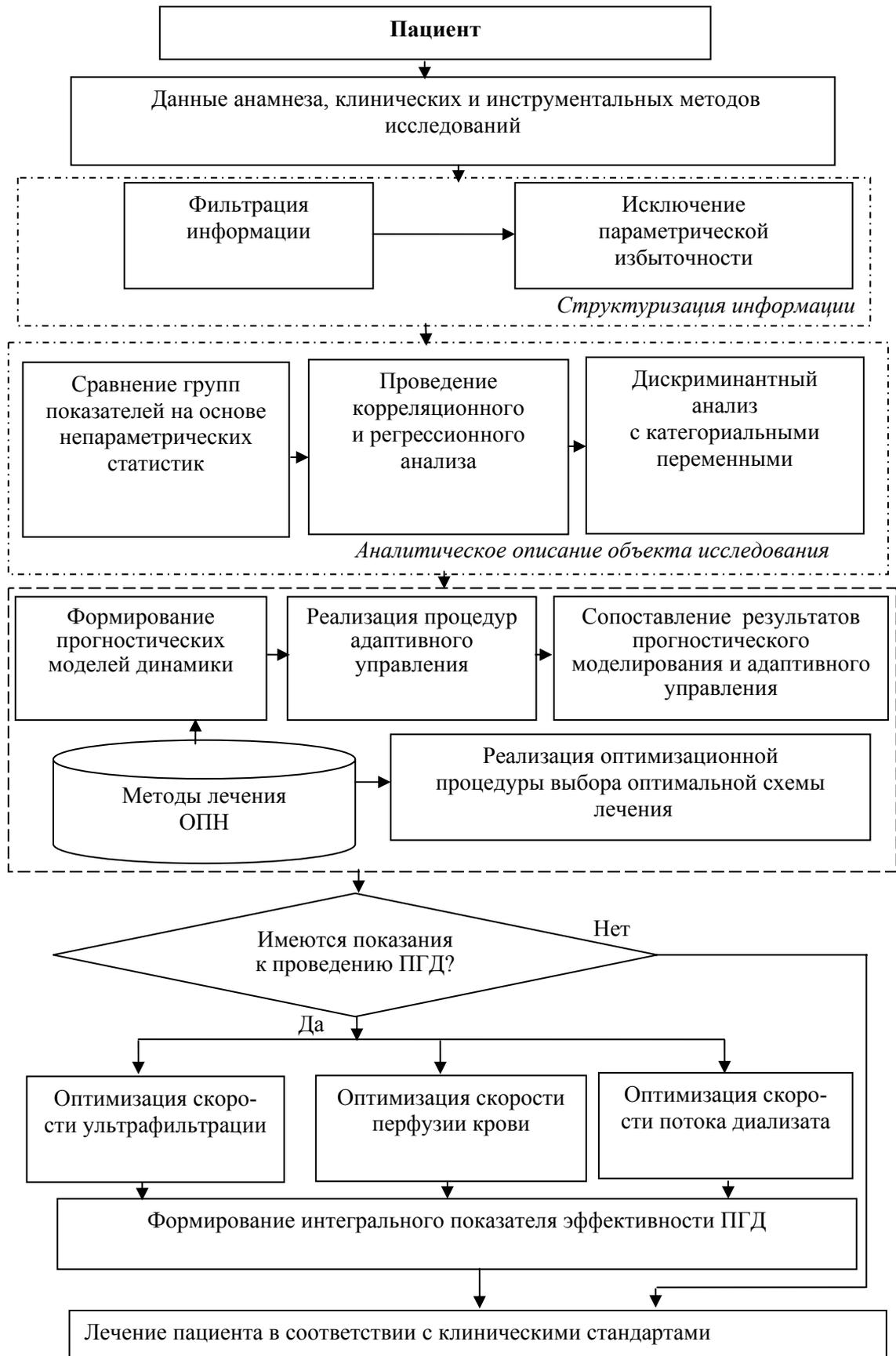


Рис.1. Этапы диагностики и управления тактикой лечения пациентов с острой почечной недостаточностью

В этой связи представляется целесообразным разработать оптимизационно-прогностические процедуры выбора метода и режима заместительной терапии с учетом динамики коррекции патологического процесса.

Выбор метода диализной терапии зависит от этиологии и тяжести ОПН [3]. Важное значение для выбора метода диализной терапии ОПН имеют: тяжесть гипергидратации, темпы ежесуточного прироста уровня МК, калия крови, выраженность гиперкатаболизма, тяжесть метаболического ацидоза, стабильность гемодинамики, наличие или отсутствие полиорганной недостаточности. Вместе с тем выбор режима диализной терапии при ОПН зависит от скорости образования мочевины, выраженности водно-электролитных нарушений и характера сердечно-сосудистых осложнений.

Предварительный анализ, показал, что изменения ведущих показателей гемодинамики, характеризующих вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, показатели клиренса мочевины и выраженности водно-электролитных нарушений носят нелинейный характер. Поэтому целесообразно предусмотреть механизм перехода от квадратичных моделей к смешанным нелинейным моделям множественной регрессии на основе их параметризации.

Этап параметризации регрессионной модели, т.е. выбора параметрического семейства функций $\{f(X,A)\}$, в рамках которого производится дальнейший поиск неизвестной функции регрессии $f(X) = E(y | X)$, является одновременно наиболее важным и наименее формализованным, и теоретически обоснованным этапом регрессионного анализа [1].

Попытаемся подобрать такие преобразования к анализируемым переменным $y, x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(n)}$, которые позволили бы представить искомую зависимость в виде линейного соотношения между преобразованными переменными; другими словами, если g_0, g_1, \dots, g_n - те самые искомые функции, которые определяют переход к преобразованным переменным, т.е. $\tilde{y} = g_0(y), \tilde{x}^{(1)} = g_1(x^{(1)}), \tilde{x}^{(2)} = g_2(x^{(2)}), \dots, \tilde{x}^{(n)} = g_n(x^{(n)})$, то связь между y и $X = (x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(n)})$ может быть представлена в виде линейной функции регрессии \tilde{y} и \tilde{X} , а именно:

$$\tilde{y}_j = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i \tilde{x}_j^{(i)} + \square_j. \quad (1)$$

Этот математический аппарат обычно называют процедурой линеаризации.

Если найти такие функции g_1, g_2, \dots, g_n , которые по отдельности бы наилучшим образом описывали функцию y , то, возможно, в свертке они дадут оптимальный вид нелинейной регрессии.

При таком допущении вид нелинейной регрессии примет вид:

$$y_j = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i (g_i^*(x_j^{(i)})) | \min_{l \in L} \sum_{j=1}^p (g_i^{(l)}(x_j^{(i)}) - y_j)^2 + \varepsilon_j. \quad (2)$$

Тем самым, образуя пространство функций L из основных нелинейных функций, строили нелинейные регрессионные модели, коэффициенты которых проверялись на статистическую значимость и модель на адекватность в целом.

Рассмотрим реализацию данного подхода к построению нелинейных прогностических моделей и выбор оптимальной тактики лечения применительно к острой почечной недостаточности.

С этой целью разработан комплекс прогностических моделей, где в качестве зависимых переменных выбирались показатели, характеризующие состояние гомеостаза пациента и клиренсовые характеристики основных метаболитов крови и мочи, таких как клиренс мочевины и скорость ее образования, оценка которых имеет решающее значение при выборе тактики заместительной (диализной) терапии острой почечной недостаточности. В качестве диализной терапии мы остановились на трех видах лечения (методов прерывистой заместительной терапии), а именно гемодиализ, гемодиализация, комбинация изолированной ультрафильтрации с гемосорбцией.

Объем циркулирующей крови рассчитывался по формуле:

$$ОЦК = СОЦК * МТ,$$

где СОЦК – средний ОЦК, который составляет у мужчин 0,07 л/кг и у женщин 0,065 л/кг; МТ – масса тела в килограммах.

Клиренс мочевины (степень очищения крови от мочевины) при ОПН и ХПН определяется объемом крови, очищаемой от мочевины за 1 мин. Клиренс мочевины определяют по формуле (3):

$$C_m = \frac{(V_M + V_{yf}) * (V_o + V_{m\phi})}{P_m}, \quad (3)$$

где V_M - уровень мочевины мочи; V_{yf} - уровень мочевины ультрафильтрата; $V_{m\phi}$ - величина минутной ультрафильтрации; V_o - величина минутного диуреза; P_m - уровень мочевины крови.

При преддилюционной ПАВГДФ уровень мочевины ультрафильтрата равен уровню мочевины крови; клиренс мочевины крови легко рассчитать, зная объем ультрафильтрата.

При постдилюционной ПАВГДФ клиренс мочевины рассчитывают так же, но результат оценивают с учетом соотношения концентраций мочевины ультрафильтрата и мочевины крови (обычно около 0,85).

Скорость образования мочевины в организме зависит от количества белка и аминокислот в ра-

ционе и от уровня распада тканевых белков. Например, при ОПН, обусловленной краш-синдромом, острым сепсисом, синдромом полиорганной недостаточности, скорость образования мочевины может быть очень высокой из-за гиперкатаболизма. Если предположить, что вся мочевина находится в организме в растворенном состоянии, то, зная уровень МК и объем воды организма (в среднем 60% веса), можно рассчитать ее общее содержание.

Расчет скорости образования мочевины разделяется на несколько этапов. Определение исходного уровня мочевины организма:

$$M_1 = BO_1 * M_{1u}, \quad (4)$$

где BO_1 - исходное количество воды в организме, M_{1u} - исходный уровень МК, M_1 - исходное содержание мочевины в организме.

Определение уровня мочевины в организме на следующие сутки:

$$M_2 = BO_2 * M_{2u}, \quad (5)$$

где BO_2 — конечное количество воды в организме, M_{2u} — уровень МК на следующие сутки, M_2 - содержание мочевины в организме на следующие сутки.

Определение прироста мочевины в организме за сутки: $M = M_2 - M_1$.

Определение скорости образования мочевины:

$$V_0M = M + Mocm + Муф, \quad (6)$$

где V_0M — скорость образования мочевины, $Mocm$ — количество мочевины, удаленное почками, $Муф$ — количество мочевины, удаленное с ультрафильтратом.

Процесс построения прогностических моделей проводился с использованием пакета STATISTICA 8.0. Отбор значимых показателей осуществлялся на основе метода априорного ранжирования с учетом отсутствия мультиколлинеарности признаков [2]. Пространство отобранных показателей представлено в табл. 1.

Таблица 1

Пространство параметров X и Y после проверки их на независимость

Вид параметра	Наименование параметра	Обозначение в моделях
x_1	Клубочковая фильтрация	KLF
x_2	Олигурия	OLIG
x_3	Удельная плотность мочи	UPM
x_4	Канальцевая реабсорбция	Re
x_5	Натрий мочи	Na
Y_1	Объем циркулирующей крови	OSK
Y_2	Клиренс мочевины	Km
Y_3	Скорость образования мочевины	SkOM

Рассмотрим в качестве примера результаты моделирования ОПН при применении комбинации изолированной ультрафильтрации с гемосорбцией (табл. 2).

Все регрессионные коэффициенты проверены на критерий значимости и все построенные модели подтвердили гипотезу об их адекватности. График прогноза динамики ОЦК представлен на рис.2.

Таблица 2

Результаты моделирования ОПН при применении комбинации изолированной ультрафильтрации с гемосорбцией

ОЦК (нелинейная параметрическая модель)
$OSK = 75,1 + 3,4/(11,48-0,33KLF) - 1,29OLIG - 0,00023e^{(2,3/UPM)} + 0,58 e^{(19,87-0,34/Re)} - 0,44\sqrt{Na} + 1,08 \ln T$
Клиренс мочевины (линейная модель)
$Km = -47,2 - 0,34*UPM + 10,89*OLIG - 16,75*KLF + 0,856*Re + 0,865*T$
Скорость образования мочевины (квадратическая модель)
$SkOM = 2059,33 + 4318,19*KLF + 19,287*KLF*OLIG - 148,258*KLF*T + 1975,56*OLIG^2 + 25,45*OLIG*Re - 4925,87*OLIG + 0,00058*Re^2 - 4,458*Re*T + 8,45*Na^2 - 277,56*Na - 2087,51*KLF^2$

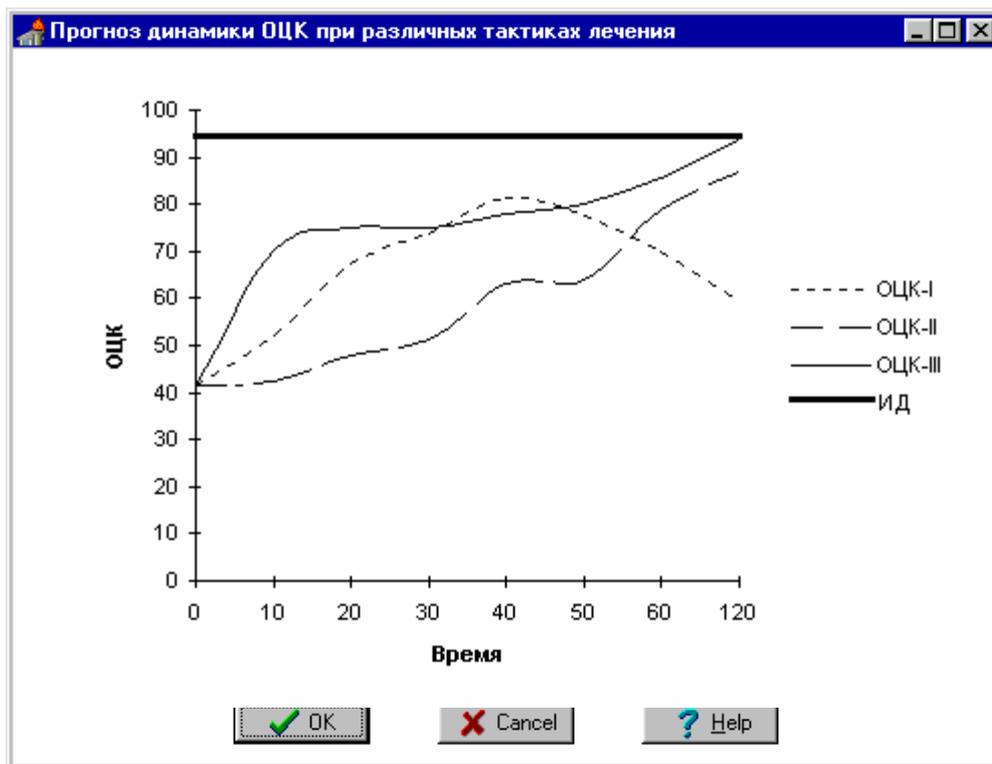


Рис. 2. Прогноз динамики ОЦК

Таким образом, мы имеем пространство $Y(t)$, состоящее из трех параметров - объем циркулирующей крови (ОЦК), клиренс мочевины (Км), скорость образования мочевины (SkOM). Для объективного поиска оптимального лечения воспользуемся единым параметром S , сверткой пространства остаточных значений $Y(t)$ в единый обобщенный критерий оптимальности.

Введем определение идеального значения параметра y_i и остаточного значения параметра y_i .

Идеальное значение параметра y_i будем называть среднее нормальное значение этого параметра нормального здорового человека, имеющего такую же физиологию как и у рассматриваемого пациента.

Остаточное значение параметра $y_i(t)$ - это абсолютное отклонение между значением параметра $y_i(t)$ в любой момент времени τ от его идеального значения $y_i^{ид}$:

$$y_i^{ocm}(\tau) = |y_i(\tau) - y_i^{ид}|. \quad (7)$$

Для количественной характеристики меры остаточного значения за время t^Φ используем следующую формулу:

$$y_i^{oct} = \int_0^{t^\Phi} |y_i(t) - y_i^{ид}| dt. \quad (8)$$

По той причине, что параметры, входящие в пространство Y , имеют различную природу воспользуемся нормализацией пространства Y .

Нормализацию пространства к значениям от 0 до 1 можно представить следующей формулой:

$$y_i' = \frac{y_i - y_i^-}{y_i^+ - y_i^-}, \quad (9)$$

где y_i^- - минимальное значение y_i по всей первоначальной выборке; y_i^+ - максимальное значение y_i по всей первоначальной выборке.

Нормализуя значения y_i , получим:

$$y_i^{ocm} = \int_0^{t^\Phi} \frac{y_i(t) - y_i^{ид} - y_i^-}{y_i^+ - y_i^-} dt. \quad (10)$$

Для свертки остаточных значений y_i необходимо подобрать весовые коэффициенты важности, так как один параметр может варьироваться значительно, а другой нет, то необходимо воспользоваться следующим методом подбора весовых коэффициентов:

$$k_i^{%вс} = \frac{y_i^+}{y_i^- \sum_{i=1}^3 \frac{y_i^+}{y_i^-}}. \quad (11)$$

Обобщая вышеуказанные формулы получим обобщенный критерий оптимальности остаточных значений:

$$S = \sum_{i=1}^3 \left[\frac{y_i^+}{y_i^- \sum_{i=1}^3 \frac{y_i^+}{y_i^-}} \int_0^{t^\Phi} \frac{y_i(t) - y_i^{ид} - y_i^-}{y_i^+ - y_i^-} dt \right]. \quad (12)$$

Вычислив S для различных трех тактик лечения, оптимальным из них будет S^* :

$$S^* = \min (S_1, S_2, S_3). \quad (13)$$

Таким образом, расчет маркеров токсического вещества в организме (в данном случае мочевины) и определение степени гидратации, а также основных показателей стабильности гемодинамики позволяют выбрать метод диализной терапии.

При этом оптимальным методом с клинической точки зрения является тот, при котором мочевина будет выводиться в соответствии со скоростью образования и удаляться избыток жидкости.

Более точная настройка выбора вида и дозы лекарственного воздействия (в данном случае скорости ультрафильтрации, скорости перфузии крови и скорости потока диализата) осуществляется на основе алгоритмизации адаптивного управления состоянием больных острой почечной недостаточности.

Литература

1. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика и основы эконометрики. М.: ЮНИТИ, 1998. 1022 с.
2. Зацепина С.А., Львович Я.Е., Фролов М.В. Управление в биотехнических и медицинских системах/ Под ред. В.Н. Фролова: Учеб. пособие. ВГТУ, МУВТ. Воронеж, 1994. 145 с.
3. Шиманко И.И., Мусселиус С.Г. Острая печеночно-почечная недостаточность. М.: Медицина, 1993. 288 с.

Воронежский государственный технический университет

FEATURES OF THE CHOICE OF TACTICS OF TREATMENT OF THE SHARP NEPHRITIC INSUFFICIENCY ON THE BASIS OF PROGNOSTIC MODELLING

Е.А. Tchernyaeva

In article problems of rationalisation and diagnostics of a choice of tactics of treatment on the basis of nonlinear prognostic modelling are considered. The algorithm of diagnostics and management of tactics of treatment of patients with sharp nephritic insufficiency taking into account possibility of use of methods prognostic modelling and adaptive procedures of decision-making is offered. The mechanism of a re-course from square-law models to mixed nonlinear models of plural regress on the basis of their parametrization is considered

Key words: sharp nephritic insufficiency, modelling, adaptive algorithms