

РЕАЛИЗАЦИЯ ЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДИАГНОСТИКИ И АДАПТИВНОГО АЛГОРИТМА КОРРЕКЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Н.И. Боброва, В.Н. Фролов

Реализация логической модели диагностики и адаптивного алгоритма коррекции лечения демиелинизирующего заболевания рассеянный склероз позволила сократить сроки лечения, уменьшить величину лечебного воздействия и, тем самым, минимизировать вероятность появления побочных эффектов с учетом индивидуальных особенностей пациента

Ключевые слова: рассеянный склероз, логическая модель, двухуровневый адаптивный алгоритм

Немаловажным фактором при выборе двухуровневого адаптивного подхода явилось то, что он дает возможность сократить длительность лечения, уменьшить общую дозу препаратов, достигнув при этом максимально эффективного результата.

Для определения тактики лечения заболевания можно формализовать суждение лечащего врача (ЛВ) «интересует медленное изменение показателя эффективности лечения y_i в сторону желаемого значения y_{ijk} (либо отсутствие такового)» в виде $A = 1$, а суждение ЛВ «интересует быстрое изменение показателя эффективности лечения y_i от шага к шагу» в виде $A = -1$.

При таком методе формализации, поступающей от ЛВ, можно использовать следующие двухуровневые адаптивные алгоритмы:

$$p_1^k = \frac{p_1^{k-1} + \gamma^k}{1 + \gamma^k}, p_2^k = 1 - p_1^k, \quad (1)$$

$$\gamma^k = \gamma^{k-1} e^{\frac{1}{k} \text{sign}[A^{k-1} \cdot A^k]}, \quad (2)$$

если $A = 1$;

$$p_2^k = \frac{p_2^{k-1} + \gamma^k}{1 + \gamma^k}, p_1^k = 1 - p_2^k, \quad (3)$$

$$\gamma^k = \gamma^{k-1} e^{\frac{1}{k} \text{sign}[A^{k-1} \cdot A^k]}, \quad (4)$$

если $A = -1$.

Второй уровень (2), (4) адаптивных алгоритмов (1), (3) служит для анализа суждений врача (обучаемого) на предыдущем (k-1)-м шаге лечения. Если знак A не меняется на соседних шагах лечения, то принимается формализованное суждение $A_1 = 1$, то есть врач (обучаемый) высказывает на соседних шагах одинаковые суждения относительно скорости

изменения показателя y_i , γ^k увеличивается и возрастает вероятность p_1 осуществления изменения показателя с большей скоростью в сторону желаемого значения y_{ijk} .

Если мнения врача (обучаемого) на двух соседних шагах не совпадают, то γ^k уменьшается по сравнению с предыдущим (k-1)-м шагом и величина приращения вероятности привлечения того или иного показателя практически незначительна.

Вероятности $p_1^k = 1$, $p_2^k = 0$ обеспечивают максимум изменений показателя эффективности лечения y_i на k-ом шаге, а при $p_1^k = 0$ и $p_2^k = 1$ - минимум изменений показателя y_i .

После выбора текущих целей лечения (принятия решений при обучении) переходят к следующему уровню принятия решений – выбору вида лечебных воздействий для реализации решений, принятых на предыдущем уровне.

В реальных условиях врач руководствуется в зависимости от ситуации следующими противоречивыми критериями:

$$f_1[k] = (y_i^k - y_{ijk})^2 \rightarrow \min, \quad (5)$$

$$f_2[k] = (y_i^k - y_i^{k-2})^2 \rightarrow \min, \quad (6)$$

где f_1 - эффективность воздействий по основному показателю;

f_2 - минимальные побочные эффекты;

y_i^k , y_i^{k-1} - значения i-го физиологического параметра соответственно на [k]-ом и [k-1]-ом шаге лечения;

y_{ijk} - желаемое значение i-го параметра.

На этом уровне рационального выбора лечения заболеваний принимаются решения исходя из поставленной и сформированной на первом уровне задачи лечения с учетом неопределенности, обусловленной тем, что совокупность видов лечебных воздействий образует дискретное множество.

Для расчета величины j-го лечебного воздействия в соответствии с текущими целями, выбранными на первом уровне, можно применить следующие двухуровневые адаптивные алгоритмы.

Если на k-м шаге управления используется:

1. критерий (5), то величина лечебного воздействия x_j :

$$x_j^k = x_j^{k-1} + \alpha^k (y_i^k - y_{i\text{жс}}), \quad (7)$$

где x_j^k , x_j^{k-1} - величина лечебного воздействия соответственно на $[k]$ -ом и $[k-1]$ -ом шаге лечения;

α^k - величины шага, определяемая по следующей формуле:

$$\alpha^k = \alpha^{k-1} \exp\left\{\frac{1}{k} \operatorname{sign}\left[(y_i^k - y_{i\text{жс}})(y_i^{k-1} - y_{i\text{жс}})\right]\right\}; \quad (8)$$

2. критерий (6), то величина лечебного воздействия x_i

$$x_j^k = x_j^{k-1} + \alpha^k (y_i^k - y_i^{k-1}), \quad (9)$$

$$\alpha^k = \alpha^{k-1} \exp\left\{\frac{1}{k} \operatorname{sign}\left[(y_i^k - y_i^{k-1})(y_i^{k-1} - y_i^{k-2})\right]\right\}. \quad (10)$$

Алгоритмы (7, 8) применяют для определения величины лечебного воздействия.

Поскольку процедура принятия решений при диагностике и выборе схемы лечения осуществляется при большом объеме информации в условиях многовариантности и является трудноформируемой, то для ее реализации целесообразно применение логических моделей классификации, диагностики и выбора схем лечения, основанных на априорной информации и логических действиях ЛВ.

Логические модели достаточно просто реализовать на ЭВМ для процедуры машинного выбора в автоматизированном, диалоговом режиме; они являются одним из методов интеллектуальной поддержки врача в сочетании с методами, объединяющими модельные и экспериментальные оценки в системе принятия решений.

В частности, интеллектуальная поддержка ЛВ на уровне логического мышления обеспечивается применением методов формальной логики и семиотики - одного из перспективных направлений в построении автоматизированных систем диагностики, целью которого является оптимизация выбора программы обследования больных и интерпретация данных клинко-лабораторного и инструментального обследования.

Для выявления основных признаков при постановке диагноза не требовалось предварительного применения метода априорного ранжирования, поскольку их значимость уже были определены ранее специалистами в данной области.

Лечение РС связано с применением кортикостероидных гормонов, а также иммунокорригирующей терапии, поэтому немаловажным фактором при выборе рассматриваемого подхода явилось то, что он дает возможность сократить длительность лечения, уменьшить общую дозу препаратов, достигнув при этом максимально эффективного результата.

Так как проявления РС у разных больных неодинаковы: имеют место различные симптомы, поэтому необходимо было выбрать главный признак, который затем требовалось свести к минимуму. То

есть нужно было приблизить среднее значение какого-либо симптома $\bar{y}$ к желаемому значению $y_{\text{жс}}$. В формализованном виде это выглядит следующим образом:

$$f_1 = (\bar{y} - y_{\text{жс}})^2 = \min \quad (11)$$

где f_1 - эффективность воздействий по основному показателю.

Влияние на процесс принятия решений показателей, противоречащих выражению (11), можно избежать введением следующего условия:

$$f_2 = (y^{k-1} - y^k)^2 = \text{const}, \quad (12)$$

где f_2 - минимальные побочные эффекты;

k - номер шага.

Условие (12) обеспечивает сохранение скорости изменения выходной переменной от шага к шагу.

Таким образом, задача формирования оптимальной дозировки препарата сводилась к нахождению компромисса между (11) и (12), а именно:

$$f[k] = p_1 f_1^k + p_2 f_2^k. \quad (13)$$

Для получения недостающей априорной информации было формализовано суждение: врача «волнует медленное изменение (либо отсутствие такового, либо изменение в противоположном направлении)» в виде $A = 1$, а суждение: «лечение идет в желаемом темпе» в виде $A = -1$.

Помимо текущей информации, врачом были заданы априорные значения вероятностей привлечения критериев (11) и (12), которые из-за отсутствия информации первоначально имели вид: $p_1 = p_2 = 0,5$. Затем их настройка от шага к шагу проводилась с помощью двухуровневых адаптивных алгоритмов. На нулевом шаге лечения величина γ принималась равной единице.

Расчет дозы j -го лечебного воздействия проводился в соответствии с текущими значениями p_1 и p_2 по модифицированным двухуровневым адаптивным алгоритмам. Если на k -м шаге лечения врач отдавал предпочтение вида $A = +1$, то величина дозы препарата определяется по формуле:

$$D_j^k = D_j^{k-1} + a^k (y_i^k - y_{i\text{жс}}). \quad (14)$$

где D_j^k , D_j^{k-1} - величина дозы препарата соответственно на $[k]$ -м и $[k-1]$ -м шагах лечения. Начальная доза лекарственного воздействия задавалась ЛВ.

Величина шага a^k определялась следующим образом:

$$a^k = a^{k-1} \exp\left\{\operatorname{sign}\left[(y_i^k - y_{i\text{жс}})(y_i^{k-1} - y_{i\text{жс}})\right]; k\right\} \quad (15)$$

Если на k -м шаге $A = -1$, то величина дозы препарата оставалась прежней:

$$D_j^k = D_j^{k-1}. \quad (16)$$

Коэффициент a^0 зависит от порядка начальной дозы препарата и подбирается индивидуально для каждого типа лечебного воздействия (в большинстве случаев $a^0 = 1$). В общем случае, величина коэф-

фициента a на $[k]$ -м шаге лечения определяется по реакции на управляющее воздействие на $[k-1]$ -м шаге.

Результирующая доза препарата рассчитывалась в соответствии с текущими значениями вероятностей p_1 и p_2 по формуле:

$$D_{j\text{рез}}^k = p_1^k D_j^k + p_2^k D_j^{k-1}. \quad (17)$$

Рассмотренный модифицированный алгоритм относится к двухуровневому: на первом уровне производится настройка величины вероятностей и определение величины управляющих воздействий, а на втором - осуществляется настройка величины коэффициентов a и γ по итеративным формулам. Второй уровень алгоритмов обеспечивает их сходимость.

Лечение РС представляет собой сложную задачу, поскольку эффективность дозировки лекарства зависит от целого ряда факторов (возраста пациента, образа жизни, общего состояния здоровья и т. д.). При лечении РС применяют курсы иммунокорригирующей терапии, гормонотерапии, включающие лекарственные средства, содержащие гормоны или их синтетические аналоги, а также назначают препараты противовоспалительные, десенсибилизирующие, стимулирующие обмен веществ, симптоматические и другие средства.

Дозировка препарата должна устанавливаться в индивидуальном порядке, а при отсутствии эффекта дозу препарата необходимо увеличить либо перейти к другому лечебному воздействию.

Итак, в ходе лечения РС целесообразно применять адаптивный подход, следовательно, на данном этапе имеет место задача, состоящая в создании такого диалога с лечащим врачом, который бы позволил представить текущую цель лечения в виде (11) и (12), или (13).

Рассмотрим процедуру принятия решений при выборе тактики лечения с применением адаптивного алгоритма в реальном масштабе времени.

Пусть больной А был поставлен диагноз РС в обострении, обусловленный по данным МРТ повышением количества активных очагов разной локализации и уменьшения общего объема очагового поражения головного мозга.

Применение лекарственных препаратов в лечении рассеянного склероза определяется механизмом фармакологического действия. Благодаря иммуномодулирующим свойствам, интерферон стимулирует индукцию цитокинов, расщепляет циркулирующие иммунные комплексы.

Основными задачами лечения рассеянного склероза является ликвидация обострений и замедление или стабилизация прогрессирования неврологической симптоматики. С этой целью применяют кортикостероидные гормоны, в частности метилпреднизолон. Он эффективен у 85% больных с ремиттирующим и у 50% больных с прогрессирующим течением процесса.

При диагнозе рассеянный склероз признаком, который необходимо приблизить к норме, является уровень IgG в крови, которые у пациента А пони-

жены: $y^0 = 3,2$ г/л ($N=10-16,00$). Лечение было назначено гормональным препаратом «Метилпреднизолоном».

Нулевой шаг. Исходные вероятности привлечения критериев f_1 (эффективность воздействий по основному показателю) и f_2 (минимальные побочные эффекты) $p_1^0 = p_2^0 = 0,5$, ЛВ назначил начальную дозу 10 мг на кг массы тела (пациент А весит 70кг), а значит, доза составляет 700мг в течение первых пяти дней. Т.е. всего начальная доза составила 3500мг за пять дней ($D^0=3500\text{мг}$). Эта доза вводилась внутривенно в утренние часы.

В результате лечения на этом шаге уровень IgG поднялся до 4,0 г/л.

Первый шаг. Врач установил желаемый уровень IgG $y_{\text{ж}} = 10$ г/л принял решение $A = +1$, $a^1=1$, $\gamma^1=1$. Суммарная доза лекарственного препарата по формуле (16) остается прежней: $D^1=3500\text{мг}$.

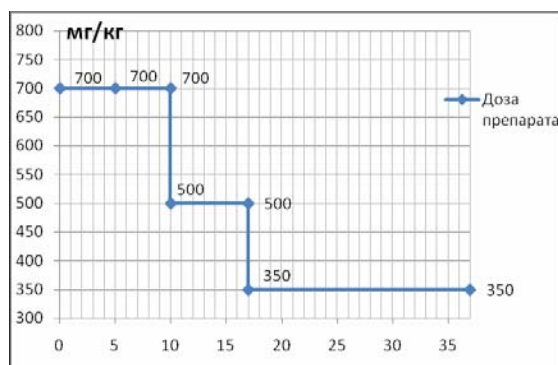
Второй шаг. Уровень IgG перед вторым шагом повысился до $y^2=6,0$ г/л. Были рассчитаны вероятности согласно (3) $p_1^2 = 0,31$ и $p_2^2 = 0,69$. При $A = -1$, по формуле (2) $\gamma^2 = 0,607$ и по формуле (15) $a^2 = 1,649$. Затем по формуле (17) была рассчитана результирующая суммарная доза лекарственного препарата $D_{\text{рез}}^2 = 3497$ мг, т.е. ежедневно в течении семи дней больной А получал дозу 500мг.

Третий шаг. Уровень JgG повысился перед третьим шагом до $y^3=9,0$ г/л. При $A=-1$, по формуле (15) $a^3=2,301$, по формуле (2) $\gamma^3=0,847$ и вероятностях согласно (3) $p_1^3 = 0,17$ и $p_2^3 = 0,83$. Результирующая доза на третьем шаге составила 3495мг, т.е. ежедневно в течение десяти дней больной А получал дозу 350мг.

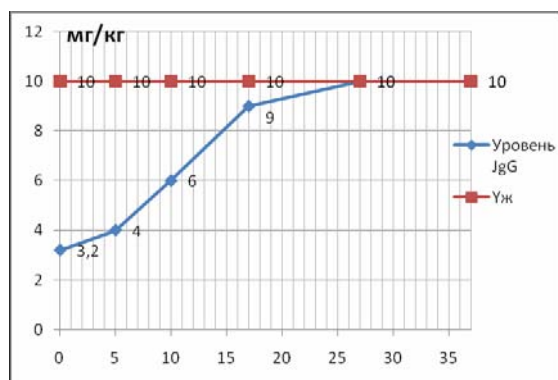
Четвертый шаг. По окончании третьего шага содержание JgG в крови достигло желаемого уровня, равного 10 г/л, при этом у больного А наблюдались удовлетворительные показатели по остальным физиологическим параметрам и хорошее самочувствие. Поэтому врач принял решение о минимальной скорости изменения этого показателя.

Для стабилизации достигнутого уровня содержания JgG в крови врач принял решение сделать дозу препарата в 350 мг поддерживающей в течение десяти дней, после чего предусматривается повторное обследование.

Сравнение зависимостей дозы препарата (на килограмм массы тела) и уровня JgG по шагам при лечении больного А с применением адаптивного алгоритма (рис. 1 (а,б)) и при лечении больного С без применения адаптивного алгоритма (рис. 2 (а,б)) показало, что в результате использования адаптивного алгоритма происходит сокращение времени лечения, необходимого для достижения желаемого уровня JgG, на 10 дней, количества инъекций соответственно на 10 и уменьшение дозы препарата на 350 мг/кг. То есть использование адаптивного алгоритма позволяет сократить сроки лечения, уменьшить величину лечебного воздействия и тем самым минимизировать вероятность появления побочных эффектов с учетом индивидуальных особенностей пациента.

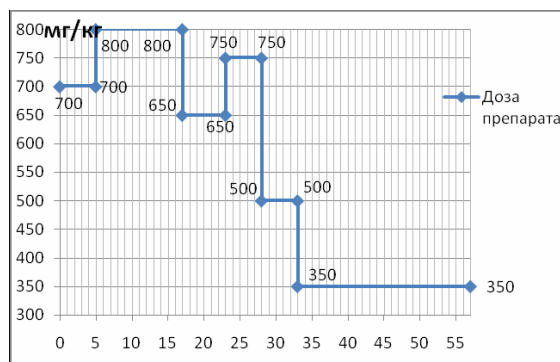


а)

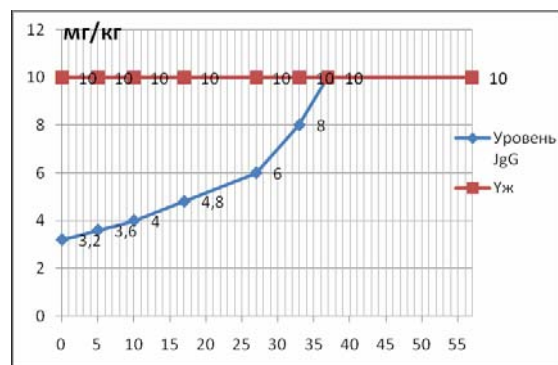


б)

Рис. 1. Результаты лечения больного А с применением адаптивного алгоритма



а)



б)

Рис. 2. Результаты лечения больного С без применения алгоритма

Расчетные дозы, полученные на этапе коррекции лечения демиелинизирующего заболевания рассеянного склероза, кортикостероидными и иммуномодулирующими препаратами, показали высокие результаты при использовании двухуровневых адаптивных алгоритмов.

Двухуровневый адаптивный алгоритм учитывает индивидуальные особенности пациента на каждом шаге лечения. В результате реализации логической модели диагностики и адаптивного алгоритма коррекции лечения демиелинизирующего заболевания рассеянный склероз, удалось сократить длительность лечения, уменьшить общую дозу препарата, достигнув при этом максимально эффективного результата.

Литература

1. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Судомоина М.А. Иммуногенетика рассеянного склероза// Вопросы диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний нервной системы. - Ступино, 1999.- С. 4-10.
2. Фролов В.Н. Выбор тактики лечения с применением математических методов. Воронеж, ВГТУ, 1977, 369 с.
3. Фролов В.Н. Управление в биологических и медицинских системах: Учеб. пособие / под ред. д-ра техн. наук, проф. Я. Е. Львовича и д-ра мед. наук, проф. М.В. Фролова. ВГТУ, 2001. 327 с.
4. Chen Y., Kuchroo V., Inobe J-I. et al. Regulatory T-cell clones induced by oral tolerance suppress of autoimmune encephalomyelitis. Science, 1994.-265.-P.1237-1240
5. Levine S., Sowinski R., Abreu SL. Suppression of EAE by Tilorone: Cell transfer and Interferon Studies. Immunopharmacology, 1983.-v.6.-N1.-P.23-31

Воронежский государственный технический университет

LOGICAL MODEL REALIZATION OF DIAGNOSTIC AND ADAPTIVE ALGORITHM CORRECTION FOR DISSIMINATED SCLEROSIS CURING

N.I. Bobrova, V.N. Frolov

Logical model realization of diagnostic and adaptive algorithm correction for demyelinating disseminated sclerosis has allowed, to reduce treatment time, amount of therapeutic effect and thereby minimize the possibility of side effects' emergence, taking into account special features of patient

Key words: disseminated sclerosis, logical model, two-level adaptive algorithm