

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**

**«Юго-Западный государственный университет»
(ЮЗГУ)**

На правах рукописи

Бутусов Андрей Владимирович

**РАЗРАБОТКА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ
СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ОСНОВЕ
НЕЙРОНЕЧЕТКИХ МОДЕЛЕЙ КЛАССИФИКАТОРОВ**

Специальность 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского
назначения (технические науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель
доктор технических наук, профессор
Филист Сергей Алексеевич

КУРСК - 2023

Оглавление

Введение.....	4
1 Анализ путей создания математических, алгоритмических и технических средств поддержки принятия врачебных решений по оценке состояния больного и контроля эффективности его лечения.....	12
1.1 Алгоритмы контроля состояния здоровья в процессе лекарственных воздействий.....	13
1.2 Методы диагностики и мониторинга степени тяжести внебольничной пневмонии	17
1.3 Математические модели степени тяжести внебольничной пневмонии	24
1.4 Нейронечеткие сети: состояние и перспектива.....	38
1.5 Цель и задачи исследования.....	48
2 Методы и средства мониторинга и классификации функционального состояния пациентов в процессе лечения	50
2.1 Разработка метода и алгоритма локализации кластеров адаптационного потенциала в биотехнических системах мониторинга состояния здоровья пациента	50
2.2 Разработка алгоритмов интеллектуальной поддержки мониторинга эффективности терапевтических и реабилитационных процедур на примере предикторов, полученных по показателям клинического анализа крови	59
2.3 Разработка интернет-технологий для дистанционного мониторинга состояния здоровья амбулаторных больных	67
2.4 Разработка средств дистанционного контроля биомедицинских показателей амбулаторного больного.....	70
2.4.1 Носимые устройства для мониторинга биомедицинских показателей	71
2.4.2 Концептуальная модель одновременного измерения частоты дыхания двух и более пациентов посредством биорадиолокации	76
2.5 Выводы второго раздела.....	82

3	Разработка моделей классификаторов медицинского риска для систем интеллектуальной поддержки мониторинга степени тяжести внебольничной пневмонии	85
3.1	Анализ релевантных факторов риска, оказывающих влияние на выживаемость больных внебольничной пневмонией	85
3.2	Гибридная нейронная сеть для оценки степени тяжести и мониторинга эффективности лечения внебольничной пневмонии.....	89
3.3	Нейронечеткий классификатор для оценки степени тяжести пневмонии	96
3.4	Выводы третьего раздела	106
4	Экспериментальные исследования элементов системы поддержки принятия врачебных решений при мониторинге состояния здоровья пациента	108
4.1	Система поддержки принятия врачебных решений при мониторинге пациентов, больных внебольничной пневмонией	108
4.2	Исследование эффективности мониторинга степени тяжести внебольничной пневмонии на основе нейронечетких моделей классификаторов.....	111
4.3	Исследование эффективности мониторинга степени тяжести внебольничной пневмонии с модулем мониторинга риска коморбидного заболевания.....	117
4.3.1	Модуль мониторинга риска ишемической болезни сердца.....	117
4.3.2	Экспериментальные исследования гибридной нейронной сети PNN-FNN-FNN* при определении степени тяжести внебольничной пневмонии при наличие коморбидности	127
4.4	Мониторинг динамики состояния здоровья пациентов, больных внебольничной пневмонией	129
4.5	Выводы четвертого раздела	134
	Заключение	136
	Список сокращений и условных обозначений	138
	Список литературы	140

Введение

Актуальность темы. В клинической практике наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы достаточно актуальной и социальной значимой проблемой является патология легочной системы в форме внебольничной пневмонии (ВБП), которая занимает лидирующее положение среди болезней органов дыхания в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности во всех возрастных группах. В России частота ВБП составляет 5...8 человек на 1000 человек в год среди лиц старше 18 лет.

Лечащему врачу необходимо принимать важные решения, связанные с ведением больного ВБП, включая вопрос о его госпитализации. Для формализации решения о госпитализации в современной медицинской практике предлагается ряд шкал оценки степени тяжести ВБП. Однако они либо включают множество факторов риска (ФР), которые трудно контролировать в процессе ведения больного, либо в шкалах риска слишком завышен вес ФР «возраст». Это приводит к переоценке степени тяжести ВБП у лиц старшего возраста и недооценки степени тяжести у лиц молодого возраста, что может привести к катастрофическим последствиям. Кроме того, ни одна из известных шкал не учитывает динамику коморбидного заболевания в процессе лечения ВБП, удовлетворяясь фиксированием его наличия.

В связи с вышеизложенным, возникает необходимость в повышении качества классификации степени тяжести больных ВБП, что может быть реализовано посредством широко используемых в настоящее время систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР).

Таким образом, поиск новых технологий получения и обработки сырых данных и новых компьютерных методов их классификации при интеллектуальной поддержке принятия решений по определению степени тяжести ВБП является актуальной и важной для практического здравоохранения задачей.

Степень разработанности темы исследования. Цифровые технологии продемонстрировали значительные возможности для повышения качества диагностики и лечения различных заболеваний и все чаще используются в качестве инструментария для создания СППВР. Число пациентов, использующих системы удаленного мониторинга, оценивается 7,1 млн человек в мире (Berg Insight, 2017 г.), отмечается все возрастающее количество публикаций по данной тематике (Wooton R., 2012 г.).

Телекоммуникационные системы удаленного интеллектуального мониторинга функционального состояния (ФС) пациента активно развиваются в Российской Федерации. Развитию домашнего мониторинга здоровья пациентов и анализ проблем включения его в существующую систему здравоохранения посвящены работы Гельмана В.Я. (2022 г.), Юлдашев З.М. (2017 г.), Vegesna A. (2017 г.). Вместе с тем, при практическом внедрении подобных систем обнаруживается большое количество нерешенных вопросов: перегруженность врачебного персонала и снижение эффективности работы при увеличении количества наблюдаемых пациентов, нежелание пациентов следовать предписанному протоколу мониторинга, зависимость реализации систем от наличия связи по сети Интернет (Agarwal S., 2010 г.; Velardo C., 2017 г.).

Основной проблемой при удаленном мониторинге больного ВПБ является определение тактики лечения, которую определяет степень тяжести ВПБ. В связи с неоднозначной ее оценкой, связанной с использованием множества шкал риска, отсутствием данных по некоторым ФР и сложностью интерпретации ряда ФР, возникает необходимость в интеллектуальной поддержке таких решений, используя классификацию в рамках машинного обучения (МО). На выходе врач получает заключение о группе медицинского риска (МР) (Петрунина Е.В., Филист С.А., Шаталова О.В., 2022 г.). Однако, хотя некоторые модели прогнозирования и пытаются предсказать МР, но большинство этих исследований имеют существенные недостатки (высокая систематическая ошибка и высокие экономические затраты), которые делают такие СППВР непригодными для использования в широкой медицинской практике. Эти недостатки могут быть

устранены путем использования систем искусственного интеллекта, основанных на нейронечетких сетях, которые позволяют использовать, как априорный опыт врачей-экспертов, так и обобщать накопленные знания посредством МО.

Таким образом, научно-техническая задача диссертационного исследования заключается в разработке нейронечетких моделей принятия решений для интеллектуальных систем удаленного мониторинга ФС больных ВБП.

Целью диссертационной работы является повышение качества контроля за процессом лечения и оценки степени тяжести больных внебольничной пневмонией посредством использования нейронечетких моделей классификаторов в системах поддержки принятия врачебных решений в условиях дистанционного мониторинга.

В соответствии с поставленной целью в работе необходимо решить следующие *основные задачи*:

- выполнить анализ путей создания математических, алгоритмических и технических средств поддержки принятия врачебных решений по оценке степени тяжести состояния больного и контроля эффективности его лечения;

- разработать метод и средства для дистанционного мониторинга функционального состояния пациента в системе поддержки принятия решений при ведении амбулаторных больных;

- разработать гибридный нейросетевой классификатор, предназначенный для классификаторов степени тяжести внебольничной пневмонии с учетом риска сопутствующих заболеваний;

- разработать нейронечеткий классификатор, позволяющий моделировать шкалы риска внебольничной пневмонии и осуществлять мониторинг эффективности ее лечения;

- разработать структуру системы поддержки принятия врачебных решений, предназначенная для оценки степени тяжести внебольничной пневмонии и мониторинга эффективности ее лечения;

- произвести апробацию предложенных методов и средств классификации и дистанционного мониторинга степени тяжести больных внебольничной пневмонией на репрезентативных контрольных выборках.

Научная новизна исследований. В диссертации получены следующие результаты, характеризующиеся научной новизной:

- метод и алгоритм локализации кластеров адаптационного потенциала в биотехнических системах мониторинга состояния здоровья пациента, включающий четыре этапа, отличающийся тем, что первый этап выявляет релевантные маркеры, характеризующие изменение адаптационного потенциала живой системы при воздействии экзогенного фактора; на втором этапе осуществляется доказательство надежности кластеризации уровней адаптационного потенциала; на третьем этапе анализируются результаты классификации на динамических обучающих выборках, а на четвертом этапе осуществляется анализ статистической неоднородности и/или гетерогенности выделяемых кластеров, позволяющий синтезировать решающие модули для систем поддержки принятия врачебных решений по определению степени тяжести заболевания;

- гибридный нейросетевой классификатор с гибридной нейронной сетью, содержащей три макрослоя, первый из которых состоит из блоков вероятностных трехслойных нейронных сетей, число которых определяется числом сегментов, выделенных в пространстве информативных признаков, а второй и третий макрослои состоят из блоков двухслойных нечетких нейронных сетей, отличающаяся тем, что первый из них осуществляет агрегации свидетельств за и против выбора данного кластера, а второй слой осуществляет нечеткую операцию, построенную на основе схемы Шортлиффа, позволяющий учитывать риск сопутствующих заболеваний при оценке степени тяжести внебольничной пневмонии;

- нейронечеткий классификатор, основанный на модели нечеткого логического вывода Мамдани-Ларсена, отличающийся использованием макрослоев, основанных, как на нечетком логическом выводе, так и на моделях

полносвязных нейронных сетей прямого распространения сигнала, позволяющий моделировать шкалы степени тяжести внебольничной пневмонии, и на их основе строить многомерное кластерное пространство для мониторинга динамики функционального состояния пациента;

- модуль контроля эффективности лечения внебольничной пневмонии, основанный на шкале PSI, и включающий две группы факторов риска, входящих в эту шкалу, отличающийся наличием двух линейных моделей динамики риска внебольничной пневмонии, по которым построено двумерное кластерное пространство, отражающее процесс эффективности лечения внебольничной пневмонией, апробация которого осуществлена на пациентах из экспериментальной группы больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести;

- система поддержки принятия врачебных решений, предназначенная для оценки степени тяжести внебольничной пневмонии, включающая три модуля принятия решений, в первом из которых решается вопрос о целесообразности направления амбулаторного больного на стационарное лечение, во втором - определяется эффективность плана лечения ВБП, а в третьем - осуществляется дифференциальная диагностика ВБП, отличающаяся тем, что модуль контроля степени тяжести ВБП работает совместно с модулем оценки риска коморбидного заболевания, что позволило повысить качество оценки степени тяжести ВБП более чем на 10% по всем показателям качества.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в развитии теории многоагентных классификаторов, нечеткой логики принятия решений и нейросетевого моделирования, включая гибридные и нейронечеткие структуры, позволяющей синтезировать классификаторы степени тяжести внебольничной пневмонии для телекоммуникационных систем поддержки принятия врачебных решений.

Разработанные гибридные нейронечеткие модели классификаторов позволяют осуществлять дистанционный мониторинг степени тяжести и эффективности лечения внебольничной пневмонии. Полученные в работе метод,

модели и алгоритм составляют основу СППВР, применение которой в медицинской практике позволит повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с внебольничной пневмонией и находящимся на амбулаторном лечении.

Работа выполнена в рамках реализации программы развития ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» и в соответствии с научным направлением Юго-Западного государственного университета «Разработка медико-экологических информационных технологий».

Результаты работы внедрены в образовательный процесс Юго-Западного государственного университета при подготовке магистров по направлению 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» и прошли испытания в Клиническом Научно-Медицинском центре «Авиценна» г. Курска. Испытания показали целесообразность их использования в системах поддержки принятия решений при диагностике респираторных заболеваний.

Методология и методы исследований. Для решения поставленных задач использовались методы системного анализа, теории биотехнических систем медицинского назначения, моделирования, теории синтеза сложных информационных систем, теории нейросетевого моделирования, нечеткого логического вывода, прикладной математической статистики, экспертного оценивания. При разработке гибридных нечетких моделей принятия решений в качестве инструментария использовался MATLAB 2018b со встроенным пакетом Fuzzy Logic Toolbox.

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод и алгоритм локализации кластеров адаптационного потенциала в биотехнических системах мониторинга состояния здоровья пациента, позволяющие синтезировать решающие модули для систем поддержки принятия врачебных решений по определению степени тяжести заболевания и эффективности плана его лечения.

2. Гибридный нейросетевой классификатор с гибридной нейронной сетью, содержащей три макрослоя, построенных на разных парадигмах распознавания образов, позволяет выделять кластеры тяжести состояния больного и повысить показатели качества классификации степени тяжести внебольничной пневмонии при наличии коморбидности, в среднем, на 12%, по сравнению с классификатором, в котором не учитывалась коморбидность.

3. Нейронечеткий классификатор, основанный на моделях нечеткого логического вывода Мамдани-Ларсена, позволяет моделировать шкалы степени тяжести внебольничной пневмонии с диагностическими показателями качества, сопоставимыми с известными регрессионными моделями, и осуществлять мониторинг эффективности ее лечения в многомерном кластерном пространстве.

4. Модуль контроля эффективности лечения внебольничной пневмонии, основанный на шкале PSI, построенный на основе двух групп факторов риска, входящих в эту шкалу, позволяет контролировать динамику степени тяжести внебольничной пневмонии в двумерном кластерном пространстве.

Степень достоверности и апробации результатов. Результаты исследования показали их воспроизводимость в различных условиях, отсутствие противоречий относительно нечетких алгоритмов принятия решений и методов нейронечеткого моделирования, а также аналогичных результатов, полученных другими исследователями. Результаты экспериментальных исследований, полученных в работе решающих модулей согласуются с опубликованными ранее экспериментальными данными по теме диссертации.

Основные теоретические положения и научные результаты диссертационной работы докладывались, обсуждались и получили положительную оценку на Международных и Всероссийских научных конференциях: «Медико-экологические информационные технологии» (Курск – 2019, 2020, 2021, 2022, 2023), «Интеллектуальные информационные системы» (Воронеж – 2021), «Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы» (Рязань – 2022), «Лазерно-информационные технологии» (Новороссийск – 2022, 2023), «Искусственный интеллект в решении

актуальных социальных и экономических проблем XXI века» (Пермь - 2022); «Биотехнология и биомедицинская инженерия» (Курск – 2022); «Биотехнология и биомедицинская инженерия» (Курск – 2022), «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии с научной молодежной школой им. И.Н. Спиридонова ФРЭМЭ'2022» (Владимир-Суздаль – 2022); «Моделирование и прогнозирование развития отраслей социально-экономической сферы» (Курск-2023); «Радиоэлектроника. Проблемы и перспективы развития» (Тамбов-2023) на научно-технических семинарах кафедры биомедицинской инженерии ЮЗГУ (Курск – 2019-2023).

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 14 научных работах, среди которых 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, четырёх разделов, заключения и списка литературы, включающего 104 отечественный и 19 зарубежных наименований. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста, содержит 51 рисунок и 17 таблиц.

1 Анализ путей создания математических, алгоритмических и технических средств поддержки принятия врачебных решений по оценке состояния больного и контроля эффективности его лечения

В российском здравоохранении, как и в остальных индустриально развитых странах, существует ряд проблем, которые требуют безотлагательных решений и в разрешении которых могут быть привлечены интеллектуальные системы поддержки принятия решений. К таким проблемам следует в первую очередь отнести чисто российские проблемы: низкий уровень профессиональной подготовки врачей и дефицит оцифрованных данных в области медицинских исследований [46, 47, 49].

Из списка представленных на рисунке 1.1 задач, выделим направление, связанное с автоматизацией планирования и управления процессом лечения и как следствие, обеспечение доступности медицинской помощи. Это соответствует эволюции основных этапов оказания медицинской помощи, которые представлены на рисунке 1.1 [46, 47, 49].



Рисунок 1.1 – Основные этапы эволюции оказания медицинской помощи

Внедрение таких систем позволит получить инструменты, посредством которых можно контролировать большие объемы физиологических параметров и осуществлять не только контроль за своим здоровьем, но и управление здоровьем, как со стороны лечащего врача, так и самого пациента. Это способствует усилению профилактической медицины, а также выходу здравоохранения из стен ЛПУ.

1.1 Алгоритмы контроля состояния здоровья в процессе лекарственных воздействий

В качестве критериев оценки эффективности тактики лечения больного нередко используют так называемые суррогатные маркеры. Под суррогатным исходом в клинических испытаниях понимают лабораторный или выявляемый при физикальном исследовании показатель, заменяющий клинически значимый результат лечения. Полагается, что изменения этих показателей в ходе лечения должны отразиться и на клинически значимом исходе. При этом известно, что косвенные критерии оценки очень редко, а то и вовсе не отражают важные клинические исходы в клинических испытаниях [61].

Множество исследуемых показателей, необходимых для контроля динамики состояния здоровья приводит к необходимости создания новых способов сокращения сроков определения состояния здоровья пациента при помощи современной техники, облегчающей и убыстряющей труд специалистов [58]. В этом направлении ведутся интенсивные исследования как у нас в стране, так и за рубежом.

В [53, 100] рассмотрены способы контроля состояния здоровья пациента путем измерения выбранных характеристик организма. Однако большое количество измерений требует значительных затрат времени даже при достаточно быстром проведении каждого измерения. Определение состояния здоровья пациента может проводиться в более узком смысле как определение степени

тяжести уже диагностированного заболевания. Такое исследование необходимо проводить в процессе лечения пациента для определения эффективности проводимого курса лечения [78, 83].

Техногенное воздействие на организм является наиболее пагубным для здоровья человека. Поэтому в этом случае решающее значение имеют точность оценки состояния здоровья и скорость ее проведения [58]. Например, поглощенная доза излучения определяется путем проведения спектрального анализа пробы крови методом спектрофотометрии в видимой области света с последующим графическим методом определения дозы. Время, определяемое на проведение операций, составляет 15 минут, однако при массовых обследованиях временные затраты чрезмерно велики. Известно также, что достоверность графического метода определения дозы излучения невелика [58].

В [47] представлен алгоритм оценки состояния здоровья пациента по результатам анализа *межклеточных соотношений в мазках* периферической крови. Алгоритм заключается в выполнении следующих процедур:

- выделяют группу пациентов, принадлежащих к одной и той же нозологии в различных степенях (диагностированным заболеванием, степень проявления которого уже определен), либо накопленными дозами облучения, которые заранее известны;

- выделяют группу с некоторым отклонением в состоянии здоровья, степень проявления которого предполагается определять у обследуемых пациентов, а также относящихся к тому же полу, возрастной группе и проживающих в той же местности, что и предлагаемые к обследованию пациенты (класс "патология");

- ставят в соответствии пациентом в выделенных кластерах их показаниями лабораторного анализа периферической крови.

Совокупность пациентов классов "норма" и "патология" разбивают на кластеры в соответствии с принципами динамического кластерного анализа. Кластерный анализ позволяет не только определить движение координат центроид экспериментальной группы по отношению к центроидам контрольной группы, но и выявить артефакты в фармакологических эффектах у отдельных пациентов в

экспериментальной и контрольной группах. При необходимости эти пациенты удаляются из эксперимента.

Если после исследования полученного динамического ряда выявляется, что выбранный маркер (мишень) обладает необходимой чувствительностью к данному фармакологическому препарату или экологическому фактору, то на основе этого показателя (группы показателей) может быть построен алгоритм определения динамики состояния здоровья пациента в процессе лекарственных воздействий.

В качестве аналога интеллектуальной системы такого типа выбран автоматический классификатор состояния организма (АКСО), позволяющий в реальном масштабе времени определить состояние здоровья пациента по показателям лабораторного анализа периферической крови. В качестве исходных данных для АКСО используют 13 показателей периферической крови. На рисунке 1.2 представлена блок-схема АКСО [58].

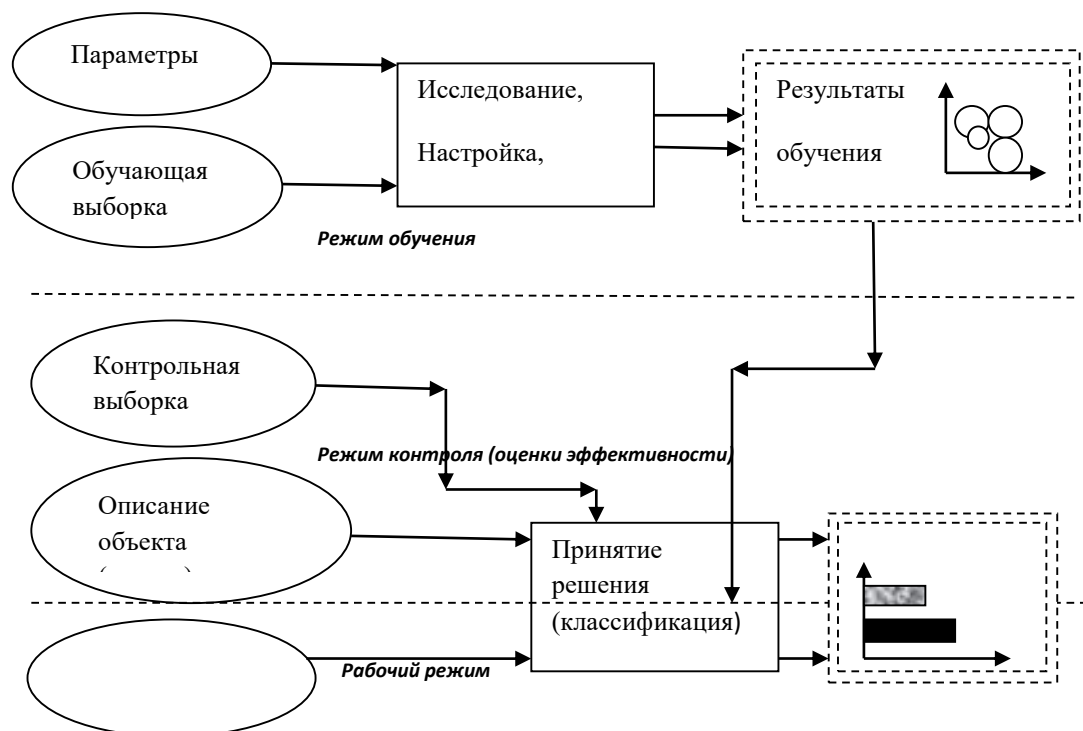


Рисунок 1.2 - Блок-схема программного продукта АКСО

Кластеризация обучающих данных проводится в евклидовом пространстве. Контрольная выборка предъявлялась АКСО для определения состояния здоровья

каждого пациента. Если процент здоровья составлял не менее 50%, то считалось, что АКСО определила отсутствие патологий, а в противном случае - их наличие. Количество ошибок, совершенных АКСО, составило $\approx 5\%$.

По существу, АКСО лишь превращала n-мерный вектор информативных признаков (ИП), полученный по показателям межклеточных соотношений в периферической крови, в скалярную величину, характеризующую состояние пациента, для помощи лечащему или диспансерному врачу в определении необходимости дальнейших анализов для выявления конкретной патологии.

Повторные взятия проб крови широко используются в динамических исследованиях. Интервалы между взятием образцов, помимо конкретных задач исследования, должны определяться с учетом следующих факторов:

- периода биологической полужизни определяемого анализата, например, для оценки уровня простатического специфического антигена (ПСА) в постоперационном периоде отбор крови для исследования должен проводиться не ранее, чем через 10-14 дней после хирургического вмешательства;

- фармакокинетических свойств препаратов при проведении терапевтического лекарственного мониторинга, например, забор крови для определения циклоsporина А должен производиться непосредственно перед приемом следующей его дозы, а для сердечных гликозидов - через 4 часа после введения препарата;

- динамики изменения концентрации анализата в ходе нормальных или патологических процессов (мониторинг беременности, диагностика и мониторинг опухолевых и инфекционных заболеваний и др.) [27, 87].

В работе [10] приведены исследования показателей лейкоцитарной формулы крови у здоровых лиц, больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и раком предстательной железы. При этом совокупность значений показателей для каждой группы обследованных лиц можно принять за соответствующий класс объектов. В многомерном пространстве каждому из этих классов соответствует своя точка [4].

В процессе лечения совокупность показателей лейкоцитарной формулы крови и СОЭ диагностируемого больного будет изменяться. Многократное определение расстояния диагностируемой точки от точек соответствующих вышеуказанных классов, можно использовать для оценки эффективности проводимого лечения. Движение точки диагностируемого больного в сторону точки, соответствующий образу здоровых пациентов, говорит об эффективности лечения. Различным способам лечения будут соответствовать и различные скорости движения точки диагностируемого больного к образу здоровых лиц [10].

1.2 Методы диагностики и мониторингования степени тяжести внебольничной пневмонии

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) представляет собой специальную форму пневмонии, которая характеризуется острой дыхательной недостаточностью (ОДН) и/или сепсисом [69]. От 2% до 24% пациентов с ТВП, госпитализированных в больницу, нуждаются в интенсивной терапии из-за органной дисфункции и сепсиса. Примерно от 25% до 67% пациентов с ТВП, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), нуждаются в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Кроме того, примерно 12% пациентов требуют заместительной почечной терапии, а 47% – вазопрессорной поддержки [1].

Диагностика воспалительных процессов на основе клинических симптомов может быть сложной [18]. Важно учитывать сочетание различных симптомов. Например, сочетание лихорадки, быстрого дыхания, ослабления дыхания и влажных хрипов может указывать на наличие воспаления с высокой чувствительностью около 94%.

Пневмония обычно начинается резко. Симптомы воспалительных процессов в дыхательных путях могут быть неспецифичными и могут наблюдаться при острой респираторной вирусной инфекции. Отсутствие лихорадки у детей старше

6 месяцев исключает наличие пневмонии. У новорожденных детей, у которых ВБП вызвано *S.trachomatis*, температура тела может быть незначительно повышена или находиться в норме.

При воспалении легких, вызванном микоплазмой, часто наблюдается одновременное присутствие широко распространенного бронхита, что проявляется множеством влажных хрипов, обычно с асимметричным распределением. В случае воспаления легких, вызванного хламидией, характерно постепенное начало заболевания, часто с сопутствующими воспалительными симптомами верхних дыхательных путей [18].

Исследование [33] было проведено с целью оценить эффективность диагностических критериев, доступных для удаленных телемедицинских технологий, в отношении бронхообструктивных заболеваний, пневмонии и рака легких. Для этого было проведено интерактивное анкетирование 203 респондентов, включая больных бронхообструктивными заболеваниями, ВБП, раком легких, а также практически здоровых лиц.

Анализ полученных данных показал, что из 157 изученных признаков бронхообструктивных заболеваний, приступообразный характер одышки в предутренние и ночные часы, а также шумное свистящее дыхание являются высокоспецифичными и чувствительными симптомами. Для ВБП наиболее диагностическое значение имеет повышение температуры тела, а для рака легких - кровохарканье, общая слабость и снижение физической активности.

На основе полученных результатов была разработана электронная стандартная шкала диагностики респираторных заболеваний с использованием метода опроса для удаленного доступа. Эта шкала может включать не более 15 вопросов и должна основываться на наиболее специфичных симптомах для каждого конкретного заболевания органов дыхания. Результаты исследования позволили составить шкалу стандартных вопросов для диагностики респираторных заболеваний, которая может быть ограничена 15 вопросами [33].

Для постановки диагноза ВБП необходимо наличие у пациента рентгенологически подтвержденной инфильтрации легочной ткани и как минимум

двух из следующих клинических симптомов: остро возникшая лихорадка с температурой выше 38,0 °С, кашель с мокротой, физические признаки (фокус крепитации/мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука) и повышенное содержание лейкоцитов ($>10 \times 10^9/\text{л}$) и/или палочкоядерный сдвиг ($>10\%$). При этом необходимо учитывать возможность других заболеваний с похожими симптомами и патологическими состояниями [69].

Например, в исследовании [63] были предложены два подхода к классификации рентгеновских снимков грудной клетки для диагностики пневмонии. Первый подход основан на применении нейронных сетей, который широко используется в настоящее время. Второй подход использует понятие колмогоровской сложности и вводит нормализованное расстояние сжатия для определения расстояний между объектами различной природы, включая изображения. В статье представлено описание обоих подходов, алгоритмов, основанных на них, и информация о программной реализации. Рентгеновские снимки для экспериментов были взяты из базы Kaggle, специализирующейся на обработке данных и машинном обучении. Проведенные эксперименты позволили подобрать наилучшие значения параметров для успешного решения поставленной задачи классификации. Оба подхода показали высокие значения метрик качества классификации, что свидетельствует о надежном различении рентгеновских снимков грудной клетки у здоровых людей и больных пневмонией. Первый подход имеет преимущество при работе с большими объемами данных обучающего набора, в то время как второй подход позволяет решать эту же задачу при наличии небольшого числа классифицированных снимков, когда первый подход неэффективен. Полученные результаты открывают перспективы разработки чувствительных и надежных методов диагностики пневмонии, объединяющих оба этих подхода [63].

У всех пациентов с диагнозом ВБП рекомендуется проводить полную оценку жалоб, социального статуса и семейно-бытовых условиях, провести общий осмотр, измерить показатели жизненно-важных функций, такие как частота дыхательных

движений (ЧДД), частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и температура тела [69].

Микробиологическая диагностика при ВБП включает различные методы исследования, такие как культуральное исследование мокроты или других респираторных образцов, включая трахеальный аспират, а также исследование венозной крови. Также проводятся экспресс-тесты для выявления антигенов пневмококков и легионелл, а также молекулярно-биологические исследования с использованием метода ПЦР для выявления бактериальных возбудителей, которые сложно или невозможно выращивать в культуре, а также респираторных вирусов. Дополнительно проводятся иммуносерологические исследования для определения наличия антител классов М и G к возбудителям в крови. Микробиологическая диагностика выполняется с целью установления причины заболевания и определения чувствительности бактериальных возбудителей ВБП к системным антибактериальным препаратам [69].

Учитывая разнообразие возможных клинических сценариев при ВБП и необходимость проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, объем лабораторного и инструментального обследования может быть скорректирован и определен для каждого пациента индивидуально [69].

Для диагностики ТВП, кроме общепринятой процедуры оценки жалоб, рекомендуется проводить пульсоксиметрию для выявления ОДН и оценки степени гипоксемии. Пульсоксиметрия является простым и надежным методом выявления пациентов с тяжелой формой ВБП. Пульсоксиметрия особенно важна во время пандемии COVID-19 и широко используется в российской клинической практике [1]. Если уровень SpO₂, определенный пульсоксиметрией, составляет менее 90%, рекомендуется провести анализ артериальной крови для более точной оценки ОДН, метаболических нарушений и для оптимизации респираторной поддержки. Повышение уровня лактата в артериальной крови является признаком гипоперфузии и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе при ТВП. Кроме того, лактат при значении выше 2 ммоль/л, определенном при поступлении в стационар, повышает точность прогностической шкалы qSOFA при ТВП [1].

При пневмонии также наблюдаются следующие лабораторные изменения: уровень лейкоцитов повышен (от 10 до $12 \times 10^9/\text{л}$), имеется сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных лейкоцитов более 10%) и наблюдается токсическая зернистость нейтрофилов. Лейкопения (уровень лейкоцитов менее $3 \times 10^9/\text{л}$) и высокий уровень лейкоцитов (более $25 \times 10^9/\text{л}$) являются неблагоприятными прогностическими признаками [79].

В настоящее время рекомендуется также измерение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови для диагностики и динамического наблюдения у пациентов с ТВП. Уровень СРБ связан с тяжестью заболевания, распространенностью воспалительного процесса и прогнозом. Однако СРБ неспецифичен для диагностики инфекционного воспаления. Исследование уровня СРБ наиболее ценно практически для пациентов с неопределенным диагнозом ТВП, где его концентрация выше 100 мг/л имеет специфичность более 90% для подтверждения диагноза, а концентрация ниже 20 мг/л делает диагноз пневмонии маловероятным. Повышение уровня СРБ или его недостаточное снижение (менее чем на 50%) во время антибактериальной терапии у госпитализированных пациентов с ТВП предсказывает более высокую летальность [1].

Для диагностики и оценки тяжести пневмонии актуально также определение уровня прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови. Повышение ПКТ наблюдается при тяжелом течении пневмонии и пневмококковой этиологии. Использование ПКТ в диагностических алгоритмах респираторных инфекций позволяет сократить частоту и длительность применения антибиотиков, а также уменьшить летальность. Сравнительные исследования ПКТ и СРБ у пациентов с ТВП, включая тяжелые случаи, пока еще ограничены. ПКТ не показал преимущества по сравнению с СРБ в качестве предиктора [1].

Для определения степени тяжести пневмонии используется специальный параметр – индекс PSI (шкала PORT) [95]. Он был разработан M.J. Fine в 1997 году и включает 20 клинических и лабораторных параметров [110]. Чем выше общая сумма баллов, тем хуже прогноз заболевания. В зависимости от показателя PSI пациентов с ВВП условно делят на пять групп риска, что влияет на выбор места лечения.

Во избежание полного обследования всех пациентов с ВБП, рекомендуется сначала определить, есть ли повышенный риск осложнений и смерти у пациента (класс II-V) или нет (класс I), для чего достаточно ответить на несколько простых вопросов (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Стратификация пациентов по классам риска

На момент осмотра	
Возраст >50 лет	Да/нет
Нарушения сознания	Да/нет
ЧСС >125 уд/мин	Да/нет
Частота дыхания >30/мин	Да/нет
САД < 90 мм рт. ст.	Да/нет
Температура тела <35 °С или ≥40 °С	Да/нет
В анамнезе	
Злокачественное новообразование	Да/нет
Застойная сердечная недостаточность	Да/нет
Цереброваскулярное заболевание	Да/нет
Заболевание почек	Да/нет
Заболевание печени	Да/нет

При наличии хотя бы одного ответа «Да», следует перейти к шагу 2 (таблица 1.2), на котором проводится детальная оценка риска), а затем определение прогноза и места лечения пациента (шаг 3 (таблица 1.3)).

Таблица 1.2 – Балльная оценка рисков внебольничной пневмонии

Характеристики больного	Оценка в баллах
1	2
<i>Демографические факторы</i>	
Возраст, мужчины	возраст (лет)

Продолжение таблицы 1.2

1	2
Возраст, женщины	возраст (лет) - 10
Пребывание в домах престарелых	+10
возраст (годы)	- 10 +10
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Злокачественные новообразования	+30
Заболевания печени	+20
Хроническая сердечная недостаточность	+10
Цереброваскулярные заболевания	+10
Заболевания почек	+10
<i>Физикальные признаки</i>	
Нарушение сознания	+20
Тахипноэ ≥ 30 /мин	+20
Гипотензия (АД систолическое) < 90 мм рт. ст.	+20
Гипотермия ($< 35^{\circ}\text{C}$) или гипертермия ($> 40^{\circ}\text{C}$)	+15
Тахикардия ≥ 125 /мин	+10
Плевральный выпот	+10
<i>Лабораторные признаки</i>	
pH $< 7,35$	+30
Азот мочевины $> 10,7$ ммоль/л	+20
Na ⁺ < 130 мэкв/л	+20
Глюкоза $> 13,9$ ммоль/л	+10
Гематокрит $< 30\%$	+10
PaO ₂ < 60 мм рт. ст.	+10

Таблица 1.3 – Оценка прогноза и выбор места лечения больных внебольничной пневмонией

Классы риска	Балл	Летальность, %	Место лечения
I	-	0,1	Амбулаторно
II	>70	0,6	Амбулаторно
III	71–90	0,9–2,8	Стационар
IV	91–130	8,2–9,3	Стационар
V	130	27,0–29,2	Стационар

Основные недостатки шкалы PSI связаны с ее сложностью (большое количество критериев для оценки) и необходимостью проведения оценки множества лабораторных показателей, включая те, которые не являются стандартными в нашей стране. Кроме того, принятие решения по шкале PSI затруднено из-за необходимости ожидания результатов лабораторных исследований. Также следует учитывать, что шкала PSI была изначально создана для оценки риска смерти от ВБП, а не для принятия решения о выборе места лечения. Более того, шкала PSI оценивает только риск смерти, а не риск осложнений, и низкий риск смерти по шкале PSI не всегда соответствует низкому риску осложнений [95].

1.3 Математические модели степени тяжести внебольничной пневмонии

Составление математической модели тяжести течения заболевания может быть сложной задачей, так как оно зависит от множества факторов, таких как вирусная нагрузка, иммунная система организма, возраст и состояние здоровья пациента, наличие сопутствующих заболеваний и т. д.

Одним из подходов к моделированию тяжести течения заболевания является использование статистических методов. Например, можно использовать

регрессионный анализ для определения связи между различными факторами (например, возрастом, полом, наличием сопутствующих заболеваний) и тяжестью заболевания. На основе этих данных можно построить математическую модель, которая позволит прогнозировать тяжесть течения заболевания у новых пациентов. Другой подход к моделированию тяжести течения заболевания - использование компьютерных моделей. Например, можно использовать моделирование с помощью метода Монте-Карло, чтобы смоделировать различные сценарии развития заболевания и оценить вероятность различных исходов. Такие модели могут быть основаны на многочисленных параметрах, таких как скорость распространения вируса, эффективность иммунной системы и др. [68].

Например, в [97] в целях повышения эффективности диагностики и улучшения лечения пациентов с ВБП, а также для профилактики этого заболевания, был проведен комплексный анализ клинических, иммунологических и микробиологических особенностей и составлена математическая модель для ранней оценки степени тяжести ВБП у взрослых пациентов. На основе результатов исследования 105 показателей у 98 пациентов были предложены математические модели для оценки степени тяжести ВБП. Участников исследования разделили на две группы в зависимости от тяжести пневмонии: нетяжелое течение и тяжелое течение. Для разработки моделей использовался дискриминантный анализ, а признаки с значимостью $p < 0,05$ были включены в модель. Модели также учитывали разнонаправленные данные гемограммы для полного охвата лабораторных данных. Критерий Фишера использовался для определения количественного вклада каждого признака. Результирующие модели включали признаки, константу и коэффициенты уравнений, определенные методом наименьших квадратов и соответствующие корреляции между кодом заболевания и ИП.

При построении математической модели для оценки тяжести заболевания, наличие инфильтрации долей легких было самым информативным признаком среди всех использованных показателей. Критерий Фишера для этого признака

составил 335, что является самым высоким значением по сравнению с другими показателями (рисунок 1.3).

Вторым по значимости признаком с критерием Фишера 132 была дыхательная недостаточность. Степень выраженности этой недостаточности напрямую зависит от объема поражения легких, который является результатом воспалительного процесса. Третьим по степени информативности был лабораторный показатель - протромбиновый индекс, особенно его снижение ниже 80%. Это явление наблюдалось у большого числа пациентов при тяжелых формах пневмонии. Критерий Фишера для этого признака равнялся 19. Снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. - это синдром, который имеет низкую специфичность, но при этом был включен в математическую модель с критерием Фишера 17, так как на этапе клинического исследования было выявлено 25% случаев гипотонии при поступлении у пациентов с тяжелым течением пневмонии.

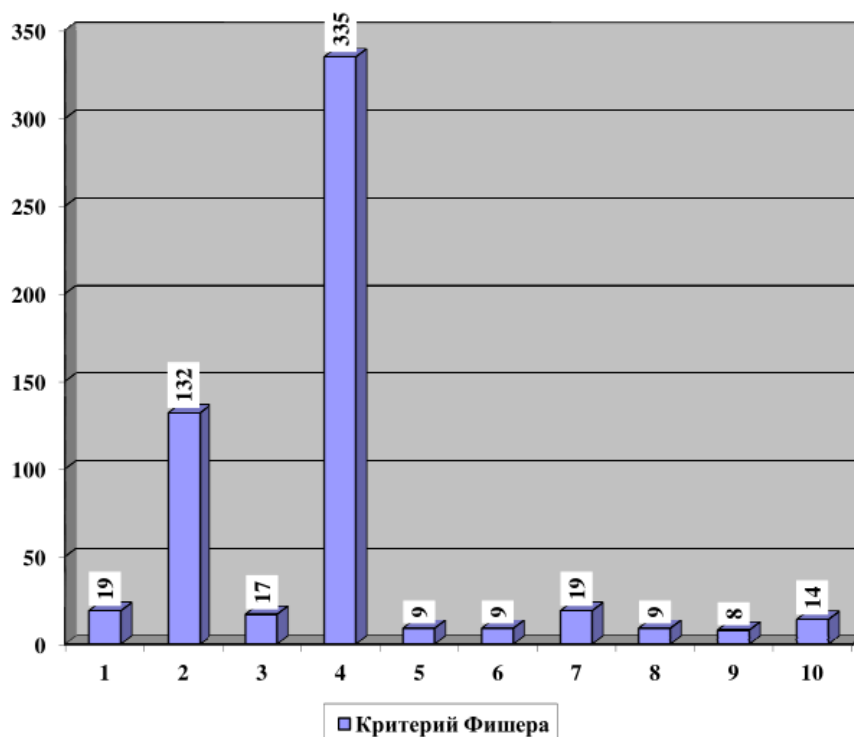


Рисунок 1.3 – Диаграмма значимости информативных признаков в прогнозировании тяжести внебольничной пневмонии

Начало заболевания является самым информативным признаком из всех данных анамнеза. В 68% случаев оно было острым при нетяжелом течении. Для этого признака также был рассчитан критерий Фишера, который составил 19. Биохимический анализ периферической крови показал, что уровень альбумина, общего белка и содержание С-реактивного белка имеют тенденцию к изменениям в зависимости от степени тяжести заболевания. Критерии Фишера для альбумина и общего белка составили 9, а для содержания СРБ - 14.

В математическую модель были включены только наиболее значимые гематологические показатели - уровень лейкоцитов (критерий Фишера 9) и лимфоцитов (критерий Фишера 8) в периферической крови.

В итоговом варианте модель выглядит следующим образом:

$$S_1 = -46,2 + 6,7M_1 + 3,4M_2 + 19,3M_3 + 1,6M_4 + 1,5M_5 + 3,8M_6 + 7,4M_7 + 2,1M_8 + 1,8M_9 + 1,8M_{10}; \quad (1.1)$$

$$S_1 = -46,6 + 5,8M_1 + 2,1M_2 + 18,1M_3 + 3,7M_4 + 1,7M_5 + 4,0M_6 + 6,4M_7 + 2,3M_8 + 2,0M_9 + 2,2M_{10},$$

где S – закодированная тяжесть пневмонии (1-нетяжелая, 2-тяжелая пневмония);

M - информативный признак:

1 - начало заболевания (1 - острое, 2 - постепенное);

2 - выраженность дыхательной недостаточности (1 - 1 степени, 2 – 2 степени, 3 – 3 степени, 4 - нет);

3 - снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. (1 – есть снижение АД, 2 - нет снижения АД);

4 - наличие инфильтративных теней в легких при рентгенографическом исследовании (1 – с поражением одного сегмента, 2 - двух сегментов, 3 - трех и более сегментов, 4 - двустороннее поражение легких);

5 - уровень общего белка при биохимическом исследовании крови (1 - 68 г/л и более, 2 - от 65 до 68 г/л, 3 - менее 65 г/л);

6 - уровень альбумина при биохимическом исследовании крови (1 - 42 г/л и более, 2 - от 40 до 42 г/л, 3 - менее 40 г/л);

7 - показатель протромбинового индекса (1 – 80 % и более, 2 - от 70 % до 80 %, 3 - ниже 70 %);

8 - уровень лейкоцитов периферической крови (1 - до 10×10^9 /л, 2 - от 10 до 14×10^9 /л, 3 - более 14×10^9 /л);

9 - уровень лимфоцитов периферической крови (1 - от 19 % и выше, 2 - от 12 до 19 %, 3 - 12 % и ниже);

10 - уровень СРБ в плазме крови (1 - до 40 г/л, 2 - от 40 до 80 г/л, 3 - 80 г/л и выше).

После того как больной прошел обследование в приемном отделении или поступил в специализированное пульмонологическое отделение, значения различных признаков подставляются в разработанные формулы. Затем эти формулы используются для расчета, который помогает определить, в какую группу пациента следует отнести на основе суммы значений.

Математическая модель, основанная на десяти признаках, выявленных в течение первых суток пребывания пациента в стационаре, является статистически значимой и обладает высокой прогностической способностью (88,3%). Разработанные формулы позволяют совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами в 79,2% случаев у пациентов со сложным течением заболевания, и в 94% случаев у пациентов с легким течением. Ошибка в определении отрицательных ответов составляет 20,8%, а в определении положительных - 6,0%. Качество модели позволяет ее рекомендовать для ранней комплексной оценки тяжести ВПБ [97].

Также в исследовании [51] были обследованы 121 пациент с вирусной пневмонией, вызванной высокопатогенным гриппом А(Н1N1). Из них 40 пациентов были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Полученные данные показали, что заболевание чаще развивается у молодых пациентов и в большинстве случаев связано с вторичной вирусно-бактериальной пневмонией. Для анализа связи между данными использовалась многофакторная

регрессионная модель, включающая 34 показателя. При однофакторном анализе выявлены 10 клинических и лабораторно-инструментальных показателей, которые наиболее сильно связаны с тяжестью вирусной пневмонии. Они представлены в таблице 1.4 [51].

Таблица 1.4 – Относительный риск показателей в однофакторной прогностической модели тяжести внебольничной пневмонии

Показатель	$\beta+$	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
1	2	3	4
Возраст	$-0,179 \pm 0,05$	1,17 (0,64; 2,14)	0,06
ИМТ, кг/м	$2 0,11 \pm 0,04$	2,36 (1,32; 4,21)	0,01
Сроки заболевания	$-0,12 \pm 0,04$	1,66 (0,98; 2,79)	0,04
ХОБЛ	$0,18 \pm 0,03$	1,73 (1,04; 2,86)	0,061
SpO2 (%)	$-0,47 \pm 0,06$	6,73 (3,94; 11,49)	0,0001
ЧСС	$0,12 \pm 0,05$	4,05 (2,35; 6,98)	0,015
Лейкоциты	$-0,22 \pm 0,07$	3,25 (2,10; 5,03)	0,05
Палочкоядерные, %	$0,13 \pm 0,04$	4,6 (0,66; 9,7)	0,002
КФК	$0,19 \pm 0,06$	5,61 (3,24; 9,73)	0,004
V инфильтрации	$0,30 \pm 0,06$	4,46 (2,64; 7,54)	0,006

Добавление других показателей не приводит к увеличению прогностической мощности модели (таблица 1.5) [51].

Таблица 1.5 – Прогностическое значение показателей в многофакторной предсказующей модели тяжести вирусной пневмонии

Показатель	$\beta+$	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
SpO ₂ (%)	-0,46 ± 0,06	6,73 (3,94; 11,49)	0,0001
V инфильтрации	0,27 ± 0,06	4,46 (2,64; 7,54)	0,0002
КФК	0,16 ± 0,06	5,61 (3,24; 9,73)	0,008
Сроки заболевания	-0,14 ± 0,04	1,66 (0,98; 2,79)	0,0025
Палочкоядерные, %	0,13 ± 0,04	4,6 (0,66; 9,7)	0,003
ИМТ	0,10 ± 0,03	2,36 (1,32; 4,21)	0,03

Регрессионная модель, построенная по этим данным, имела коэффициент детерминации (R²) более 0,5, а величина F-критерия была значима (p < 0,00002).

При оценке летального исхода вирусной пневмонии было выявлено, что только 4 показателя (таблица 1.6) оказывают независимую прогностическую способность. Это ранние признаки острого респираторного дистресс-синдрома, уровень общей КФК, лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ при поступлении и уровень ЛДГ в крови. Упомянутые показатели значительно увеличивают риск летального исхода у пациентов с вирусной пневмонией.

Таблица 1.6 – Независимые предикторы неблагоприятного исхода при вирусной пневмонии

Показатель	$\beta+$	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
ОРДС	0,58 ± 0,08	38,44 (5,0; 284,8)	0,0001
КФК	0,17 ± 0,08	25,5 (3,37; 192,9)	0,03
Лейкоциты	0,126 ± 0,05	4,75 (1,51; 14,88)	0,0168
ЛДГ	0,18 ± 0,08	27,96 (3,7; 211)	0,027

Для данной модели смертности коэффициент детерминации (R^2) составил более 0,5, а величина F-критерия была значима ($p < 0,00001$), что также подтверждает высокую чувствительность и достоверность данной математической модели.

Таким образом, серьезность пневмонии зависит от нескольких факторов, включая уровень насыщения артериальной крови кислородом, объем поражения легочной ткани, уровень общей КФК в крови, время, прошедшее с начала заболевания гриппом до развития пневмонии, процент палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови и ИМТ [51].

Подобную модель составили авторы исследования [67]. В этом исследовании было включено 418 пациентов. С помощью статического анализа была определена степень тяжести согласно критериям IDSA/ATS. Для создания прогностической модели была использована логистическая регрессия, чтобы выявить и объединить наиболее значимые показатели. Показатели с отношением шансов (ОШ) >2 были включены в модель. Было проанализировано 16 показателей, которые демонстрировали значимые различия между группами тяжести пневмонии. В результате выбрали 7 показателей для модели: возраст более 40 лет, ЧСС более 93 уд/мин, наличие ВИЧ, заболевания печени, поражение более 1 доли, СРБ более 156 мг/л и креатинин более 123 ммоль/л. Все эти показатели были объединены с помощью логистической регрессии. В результате ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,88, а чувствительность и специфичность составляли соответственно 87,5% и 73,5%. Таким образом, авторы предложили модель для определения степени тяжести пневмонии (AUC=0,88), которая включает показатели, используемые в рутинной практике врачей пульмонологов [67].

Составление модели пневмонии было произведено и в монографии [68]. В ней описываются математические методы анализа клинических данных и математические модели инфекционных заболеваний, включая построение индексов тяжести и анализ их динамики. В работе рассмотрены как базовые, так и более сложные модели заболеваний. Также обсуждаются возможные подходы к оценке параметров моделей, включая принцип минимума диссипации энергии.

Исследования в области анализа и обработки клинико-лабораторных данных и математического моделирования иммунных реакций при инфекционных заболеваниях начались в 1973 году под руководством академика Г. И. Марчука в Новосибирске, в ВЦ СО АН СССР. К этому времени также было проведено несколько исследований аналогичных или смежных задач математиками из Москвы, Ленинграда, Киева и других городов СССР, а также из США, Англии, Италии и Израиля. Резкое увеличение объема количественных данных о состоянии пациентов и прогресс в теоретической биологии и физиологии способствовали интересу математиков к этим областям науки о живом. Работы, такие как клонально-селекционная теория иммунитета, исследование общих механизмов адаптации и гомеостаза, привлекли внимание математиков к медицине, физиологии и иммунологии.

В случае исследования иммунной системы большинство групп сосредоточилось на анализе и моделировании фундаментальных механизмов иммунитета, в то время как задачи анализа клинико-лабораторных данных решались независимо. Однако, в Новосибирском научном центре был разработан и реализован подход, отличающийся тесным сотрудничеством с врачами и иммунологами, комбинацией прикладных исследований с разработкой новых теоретических моделей и стремлением применить результаты исследований в клинической практике. В рамках этого подхода осуществляется оценка тяжести заболевания, описание динамики болезни, производится непосредственное моделирование инфекционных заболеваний: базовые математические модели заболевания и иммунного ответа.

В монографии [68] были проведены количественные оценки энергетической цены основных процессов противoinфекционной защиты организма при пневмонии. Показано, что энергетическая цена пневмонии определяется прежде всего снижением приспособленности организма и нарушением баланса притоков и расходов энергии. Расходы энергии на иммунную защиту играют меньшую роль. Полученные результаты помогают объяснить формирование хронических бактериальных инфекций как результат адаптации и оптимизации механизмов

защиты организма. Было отмечено, что вирусные инфекции являются наиболее частой причиной развития бактериальных инфекций легких, так как они подавляют функцию фагоцитов и нарушают устойчивость организма.

Автор диссертации [29] поставил целью изучение особенностей клинической картины, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также некоторых звеньев гуморальной регуляции у пациентов с ВБП, учитывая современный этиологический спектр возбудителей и тяжесть течения заболевания. Кроме того, исследование имеет целью предложить способы оптимизации этиотропной и патогенетической терапии в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации.

В исследовании было обследовано 108 военнослужащих в возрасте от 19 до 22 лет, страдающих ВБП различной степени тяжести. Все пациенты были мужчинами и проживали в условиях организованных коллективов. С использованием шкалы SMRT-CO пациенты были распределены на две группы: пациенты с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП) - 39 человек и пациенты с нетяжелой внебольничной пневмонией (НВП) - 69 человек. Затем каждая из этих групп была разбита на две подгруппы: пациенты с вирусно-бактериальной и бактериальной пневмонией. В группе ТВП вирусно-бактериальную пневмонию обнаружили у 31 пациента, а бактериальную пневмонию - у 8 пациентов. В группе НВП, соответственно, вирусно-бактериальная пневмония была у 57 пациентов, а бактериальная - у 12 пациентов. Для регистрации и динамического наблюдения пациентов была разработана электронная история болезни "Карта обследования пациента с внебольничной пневмонией", на основе которой была создана база данных (БД) для последующего математического анализа. Для проверки гипотез, представленных в работе, была создана электронная БД, которая была обработана с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0. Результаты были представлены в виде средних значений и стандартной ошибки ($M \pm m$).

Также был проведен пошаговый дискриминантный анализ для выявления наиболее влиятельных переменных на тяжесть заболевания и построения прогнозирующей функции. В качестве группирующей переменной использовалась

качественная переменная тяжести заболевания (0 - НВП, 1 - ТВП). Полученные в ходе исследования данные могут быть использованы для улучшения методов диагностики, оценки тяжести и лечения пациентов с ВВП. Внедрение этих результатов в систему медицинского обеспечения пациентов с пульмонологическими проблемами может способствовать их дальнейшему совершенствованию [29].

В работе [70] были затронуты темы моделирования заболеваний. Цели работы включают в себя:

1) анализ данных, которые определяют структуру и функционирование противобактериальных защитных механизмов в легких;

2) сравнительное количественное изучение участия фагоцитарных и иммунных защитных реакций, а также других иммунофизиологических процессов, в противоинойфекционной защите при пневмонии; исследование зависимости условий возникновения, скорости развития, продолжительности и тяжести заболевания от параметров фагоцитарного и иммунного ответа;

3) количественный анализ взаимосвязей между различными характеристиками эпидемического процесса при бактериальных инфекциях и состоянием защитных систем организма;

4) изучение процессов противоинойфекционной защиты организма с точки зрения принципов оптимальности.

В данном исследовании для достижения целей было осуществлено моделирование защитной воспалительной реакции при пневмонии: реакция системы фагоцитов и иммунофизиологические процессы. В результате была разработана математическая модель, которая описывает защитную воспалительную реакцию при бактериальной пневмонии, изучены связи между параметрами и условиями возникновения, скоростью развития, продолжительностью и тяжестью моделируемой болезни. Также были созданы и сравнены количественные оценки энергетической затраты основных процессов противоинойфекционной защиты организма при пневмонии разработан метод оценки параметров иммунной защиты на основе энергетического критерия

функционирования защитных систем организма и изучены зависимости оптимальных решений модели от интенсивности антигенной нагрузки и вирулентности микроорганизмов [70].

В исследовании [81] рассматривались шкалы оценки прогноза ТВП. Статья анализирует современные рекомендации по ведению пациентов с тяжелой ВБП и обсуждает преимущества и недостатки шкал для оценки риска неблагоприятного исхода при этом заболевании. Среди шкал рассматривались шкала PSI, CURB-65, критерии ATS, CURXO-80, A-DROP, SMART-COP, CAP-PIRO. В результате удостоверились, что Шкалы CURB-65 и PSI неэффективны при выборе места лечения больных с ВБП. Шкала PSI сложна в использовании и недостаточно эффективна для идентификации критических случаев. Шкала CURB-65 проста в использовании, но ее эффективность снижается у пациентов со сопутствующей патологией. Пробовали использовать шкалы CURB-65 и PSI для направления пациентов в отделение реанимации, но результаты были неудовлетворительными. Требуется дальнейшие исследования для разработки клинически обоснованных критериев направления пациентов с пневмонией в отделение реанимации [81].

Моделирование заболеваний обсуждается в труде [112]. Авторы обсуждают, в какой степени модели передачи заболеваний обеспечивают надежное предсказание. Понятие прогноза дается в том виде, как его понимают специалисты по моделированию, и иллюстрируется некоторыми классическими и недавними примерами. Необходимым условием достоверности прогноза является соответствие предположений, лежащих в основе модели, реальности, однако такое соответствие всегда ограничено - все модели являются упрощениями реальности. Центральным постулатом моделирования является тезис, который мы можем назвать "тезисом надежности": модель, предположения которой примерно соответствуют реальности, будет давать примерно достоверные предсказания. Для того чтобы определить, какие из предсказаний, сделанных моделью, являются достоверными, необходимо изучить результаты работы различных моделей. Так, если в сильно упрощенной модели делается предсказание, а в более сложной модели, включающей некоторые механизмы или детали, которых не было в первой

модели, делается то же самое или очень похожее предсказание, то мы получаем определенную уверенность в том, что предсказание надежно. Важным преимуществом математического моделирования является то, что оно требует прозрачности и точности в отношении наших предположений, что позволяет проверить наше понимание эпидемиологии заболевания путем сравнения результатов моделирования и наблюдаемых закономерностей. Модели также могут помочь в принятии решений, позволяя делать прогнозы в отношении таких важных вопросов, как изменения в распространении заболеваний, вызванные вмешательством.

Важным преимуществом использования моделей является то, что математическое представление биологических процессов обеспечивает прозрачность и точность эпидемиологических предположений, что позволяет проверить понимание эпидемиологии заболевания путем сравнения результатов моделирования и наблюдаемых закономерностей. Следует подчеркнуть, что модели передачи основаны на современном понимании естественной истории инфекции и иммунитета. Однако в таких случаях может существовать несколько возможных механизмов, а, следовательно, и несколько различных моделей, которые могут приводить к сходным наблюдаемым закономерностям, поэтому не всегда можно узнать о механизмах, лежащих в основе моделирования, сравнивая результаты. В таких случаях лучше всего проводить дополнительные эпидемиологические и экспериментальные исследования для выявления различных возможных механизмов.

Таким образом, важная роль моделирования заключается в том, что оно может предупредить нас о недостатках в нашем нынешнем понимании эпидемиологии различных инфекционных заболеваний, подсказать важные вопросы для исследования и данные, которые необходимо собрать. Поэтому, когда модели не справляются с прогнозом, этот провал может дать нам важные подсказки для дальнейших исследований [112].

Математическое моделирование инфекционных заболеваний освещено и в статье [120]. Как утверждают авторы, в последние годы интенсивные мировые усилия ускоряют процесс создания глобальной сети наблюдения для борьбы с пандемиями возникающих и вновь возникающих инфекционных заболеваний. Ученые из различных областей, от медицины и молекулярной биологии до информатики и прикладной математики, объединились для быстрой оценки потенциально опасных ситуаций. Для достижения этой цели математическое моделирование играет важную роль в работе по прогнозированию, оценке и контролю потенциальных вспышек. Для лучшего понимания и моделирования динамики распространения инфекции необходимо проанализировать и тщательно изучить влияние многочисленных переменных, начиная с уровня микрохозяин-патоген и заканчивая взаимодействием хозяин-хозяин, а также преобладающих экологических, социальных, экономических и демографических факторов в разных странах мира.

В данной работе авторы рассмотрели и представили основные методы моделирования, используемые для наблюдения и прогнозирования вспышек инфекционных заболеваний. Организации здравоохранения во всем мире используют такие модели для оценки и разработки политики вмешательства при вспышках заболеваний в условиях постоянно возникающих эпидемий. Моделирование позволяет быстро оценивать ситуацию и принимать решения, обеспечивая количественную оценку и понимание пространственно-временной динамики распространения. Интенсивные внутри- и междисциплинарные исследования ускоряют развитие этой области, объединяя достижения эпидемиологии, молекулярной биологии, вычислительной техники и науки, прикладной математики и социологии. В настоящее время молекулярные, социологические, демографические и эпидемиологические данные используются для разработки современных детальных очень крупномасштабных агентных моделей "снизу-вверх", стремящихся аппроксимировать динамику реальных случаев. В этом контексте, наряду с доступной информацией, начиная с уровня взаимодействия хозяин-патоген и заканчивая уровнем хозяин-хозяин, город,

страна и земной шар, теория сложных сетей стала необходимым "клеем" для систематической связи между эпидемиологией, демографией и социологией.

С одной стороны, для преодоления различий в масштабах моделирования необходимо сначала найти соответствующие наблюдаемые переменные, для которых могут быть выражены детерминированные или стохастические модели. В этом направлении для извлечения такой информации могут быть использованы методы интеллектуального анализа данных, получившие развитие в последние несколько лет. С другой стороны, в силу сложности лежащих в основе многомасштабных взаимодействий такие модели строятся на основе неполных знаний, например, неточностей параметров, эволюции правил и контактных сетей. До сих пор для изучения поведения очень крупномасштабных детальных агентных симуляторов при наличии таких неточностей использовались простые грубые временные симуляции. Например, некоторые правила и параметры модели, такие как патогенность вируса, выражаемая в числе размножения, и различные топологии социальных сетей, рассматриваются для того, чтобы оценить, как эти факторы могут повлиять на распространение вспышки. Однако такое простое моделирование является недостаточным для систематического анализа возникающей эпидемии в пространстве параметров. Новые строгие вычислительные методологии, которые могут быть использованы для решения этой проблемы, способны ускорить новое вычислительное моделирование и анализ, а также улучшить наше понимание и возможности прогнозирования для борьбы с эпидемическими вспышками [120].

1.4 Нейронечеткие сети: состояние и перспектива

Нейронные сети на основе нечеткой логики, или нейронечеткие сети (NFN), являются одним из подходов в области искусственного интеллекта (ИИ). Они представляют собой модель, которая основывается на нечетких правилах и

алгоритмах, в отличие от традиционных нейронных сетей (НС), которые используют бинарные или действительные значения.

Состояние NFN в настоящее время может быть охарактеризовано как развивающееся и перспективное. NFN показывают превосходные результаты в задачах, где требуется моделирование нечетких и неопределенных данных. Они могут эффективно обрабатывать информацию, которая может иметь различные степени принадлежности к различным классам или категориям. Например, они могут быть использованы для классификации объектов на основе расплывчатых или нечетких признаков.

Перспектива NFN заключается в их применении в различных областях, включая робототехнику, управление процессами, прогнозирование, распознавание образов и многое другое. Они могут быть особенно полезны в ситуациях, где имеются нечеткие данные или, когда требуется принимать решения на основе нечетких правил.

Однако, существуют и некоторые ограничения NFN. Они могут быть сложными в обучении и требовать большого количества данных для достижения хороших результатов. Кроме того, интерпретация результатов NFN может быть сложной из-за нечеткой природы их выводов.

NFN нашли широкое применение в диагностике различных заболеваний. Эти системы объединяют возможности нечеткой логики и нейронных сетей для повышения точности и эффективности диагностики заболеваний. Например, Mehr et al. (2018) разработали оптимальную нейронечеткую систему ИИ, интегрированную с генетическим алгоритмом, для диагностики вируса гепатита С. Их система была направлена на повышение точности диагностики с помощью комбинации нечеткой логики и нейронных сетей. Аналогичным образом Melin и Prado-Arechiga (2018) разработали нейронечеткую систему для диагностики артериальной гипертензии. В их системе использовались нечеткая логика и НС для классификации и точной диагностики заболевания.

NFN также применялись для диагностики подтипов острого миелоидного лейкоза (Roy and Aditya, 2019), опухолей головного мозга (Roy et al., 2016),

диабетической нефропатии (Singla and Grover, 2017), заболеваний почек (Soumya and Narayanan, 2015), заболеваний печени (Sudha and Ezhilarasi, 2018), легочных узелков (Tariq et al., 2013) и рака яичников (Tan et al., 2008). Эти исследования демонстрируют универсальность NFN в диагностике различных заболеваний.

NFN показали свою эффективность в классификации и прогнозировании различных видов медицинских заболеваний: рак, сердечно-сосудистые заболевания, депрессия и тревожность, диабет, инфекционные заболевания, заболевания почек, печени, нейродегенеративные заболевания, заболевания дыхательных путей и щитовидной железы. Исследование также показало, что эффективность NFN значительно возрастает при интеграции с другими подходами искусственного интеллекта.

Кроме того, существуют конкретные примеры применения NFN в медицинской диагностике. Например, в работе Akinyokun et al. (2009) представлен пример использования нейро-нечеткой технологии для диагностики сердечной недостаточности. Albu и Shivakumar (2018) разработали модель прогнозирования диабета 2-го типа с использованием адаптивной системы нейронечеткого интерфейса. Ali (2018) сосредоточился на диагностике диабета с использованием гибридной модели управления fuzzy-neuro.

В целом NFN показали перспективность в повышении точности и эффективности диагностики заболеваний. Они были применены к широкому кругу заболеваний и продемонстрировали эффективность в классификации и прогнозировании. Сочетание нечеткой логики и нейронных сетей в этих системах позволяет получить ценные сведения и помогает в раннем выявлении и лечении заболеваний [114].

Тема NFN описана в [55]. Как там утверждается, различные системы искусственного интеллекта имеют свои особенности и пригодны для решения определенного класса задач. Например, НС хороши для распознавания образов, но неудобны для объяснения процесса распознавания. Системы с нечеткой логикой, напротив, хороши для объяснения выводов, но им требуется разбиение универсальных множеств на отдельные области. Гибридные сети сочетают

преимущества обеих систем, позволяя автоматически приобретать знания и объяснять выводы.

Гибридизация НС с нечеткой логикой позволяет значительно улучшить эффективность работы таких систем за счет компенсации недостатков одной технологии преимуществами другой. Например, НС хорошо распознают образы, но их процесс работы сложен для понимания, в то время как NFN хорошо объясняют выводы, но ограничены по количеству входных переменных. Это позволяет создавать гибридные нейронечеткие системы, в которых выводы формируются на основе нечеткой логики, а параметры настраиваются с помощью нейронных сетей. Такие системы имеют прозрачную логическую структуру.

Рассмотрим пример применения обычного многослойного персептрона с нечеткими входными и выходными переменными. При обратном распространении, левая часть правил системы нечеткой логики генерируется через веса сети, а правая часть - через выходы сети. Обучение нечеткого персептрона осуществляется при помощи расширенного метода обратного распространения ошибки, где используется нечеткая ошибка, более подходящая для данных, содержащих нечеткости между классами. Входные данные фазифицируются с помощью функций принадлежности.

В отличие от обычного персептрона, гибридная сеть способна работать с входными переменными в лингвистической форме. Гибридная сеть, как и обычная НС, проходит через стадии обучения и тестирования. На стадии обучения используется супервизорное обучение для настройки выходных значений функций принадлежности на обучающих векторах. Это позволяет моделировать нечеткие данные, где точка образа может принадлежать более чем одному классу с ненулевым значением функции принадлежности. После нескольких циклов обучения такая сеть сойдется к решению с минимальной ошибкой [55].

Также в исследовании [30] был предложен метод, позволяющий автоматизировать и унифицировать процесс проектирования гибридных систем, классификации и управления на основе адаптивной системы нейронечеткого вывода. Адаптивная система нейронечеткого вывода использует классические и

нечеткие модели. Для их взаимодействия была разработана гибридная система управления, которая автоматически формирует базу правил для нечеткого решающего модуля на основе знаний об объекте управления, полученных при его управлении с помощью классического регулятора. В разработанной адаптивной системе нейронечеткого вывода сигналы ошибки и управления из классической модели используются для построения гибридной сети, а сигналы ошибки и управления из нечеткой модели с уже сформированными правилами используются для проверки гибридной сети на переобучение.

Таким образом, использование гибридной системы управления позволяет полностью избежать необходимости экспертных знаний для настройки параметров нечеткого решающего модуля. Для построения и проверки гибридной сети были сформированы специальные файлы в виде числовых матриц, а разработка гибридной сети была выполнена с использованием редактора ANFIS в пакете MATLAB [30].

Обзор нейронечетких систем управления представлен в [8]. В статье изучаются механизмы применения нейросетевых и нечетких технологий в разработке интеллектуальных систем управления сложными объектами. Авторы использовали нечеткие правила и нейросеть для семантической интерпретации функционирования нейросети, что позволило осуществить параллельную обработку. Нейронечеткие системы могут применяться в системах распознавания, прогнозирования, диагностики и управления. Они извлекают неизвестные знания из данных, что необходимо для структурного обучения перед параметрическим обучением. Это делает их эффективными при работе с имитационными моделями сложных объектов.

В результате авторы пришли к выводу, что как система нечетких правил, так и искусственная НС являются универсальными аппроксиматорами, способными описывать любую нелинейную функцию. Однако, комбинирование этих двух подходов в рамках нейронечетких систем позволяет одновременно использовать возможности обучения НС и удобное представление и анализ нечетких правил.

Процесс конструирования NFN включает два этапа, на которых используется имитационная модель (ИМ) объекта.

В статье представлены два подхода: либо предварительное описание лингвистических переменных, либо поиск этого описания с использованием кластеризации. В первом случае предпочтительна архитектура НуFIS, а во втором — архитектура ANFIS.

На первом этапе проводят структурный синтез системы нечеткого логического вывода с определением нечетких продукций и их количества. На втором этапе происходит уточнение параметров нейронной сети, реализующей нечеткую продукционную систему. Для архитектуры НуFIS, это коэффициенты уверенности правил, а для архитектуры ANFIS — параметры функций принадлежности. Здесь эффективно использовать генетический алгоритм для поиска глобального экстремума целевой функции [8].

В труде [50] описано применение СППВР на основе нейронечеткой технологии при диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта. Исследованы принципы создания СППВР для углубленной видеоэндоскопической диагностики. Эта система позволяет врачу более точно учитывать информацию из истории болезни и степень влияния множества патогенетических факторов при постановке диагноза. В работе описывается применение систем нечеткого и нейронечеткого логического вывода для анализа данных при диагностике заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки.

В данной работе учитывается то, что данные, с которыми работает создаваемая СППВР, характеризуются разнообразием - как количественными, так и качественными признаками заболеваний, имеющими большое количество. Такая разнообразность данных обусловлена особенностями эндоскопических и других видов обследований, результаты которых вносятся в историю болезни и предоставляют врачу множество основных сведений, необходимых для анализа патологии и постановки диагноза.

Для работы с такими данными целесообразно использовать нечеткую логику и нечеткие нейронные сети благодаря следующим преимуществам:

- Способность обрабатывать качественные (лингвистические) переменные.
- Наличие логического вывода, который является прозрачным и позволяет вносить изменения в систему правил нечеткой продукции.
- Возможность описания функционирования объекта исследования с помощью системы нечеткой продукции, которая является его лингвистической моделью.
- Возможность адаптации параметров системы путем корректировки весов нечеткой продукции и функций принадлежности лингвистических переменных.

Существуют шесть основных этапов, характерных для большинства систем на основе нечеткой продукции, которые использовались в данной СППВР:

- 1) Формирование базы правил логического вывода.
- 2) Фаззификация (преобразование в нечеткую форму) входных переменных.
- 3) Агрегирование подусловий.
- 4) Активация подзаключений.
- 5) Аккумуляция заключений.
- 6) Дефаззификация выходных лингвистических переменных (при необходимости).

Из различных алгоритмов нечеткого логического вывода был выбран алгоритм Ларсена, который позволяет сократить число нелинейных функций "min" и "max" до минимума. Он также соответствует эндоскопической практике, где увеличение числа выявленных симптомов уточняет диагноз, а отсутствие некоторых симптомов не снижает его точность. Поэтому несущественные факторы предварительно исключаются.

Разработанная авторами СППВР на основе нейронечеткого логического вывода предоставляет поддержку врачам при проведении видеоэндоскопической диагностики. После прохождения всех описанных этапов, врач с помощью СППВР может получить рекомендации по постановке диагноза на основании данных из истории болезни и результатов видеоэндоскопического наблюдения [50].

Построению NFN посвящен также и труд [23]. В данной статье рассмотрены вопросы применения нечеткой логики при создании и обучении гибридных

нейронных сетей для работы в условиях неопределенности. Представлено использование нечетких отношений и алгоритма композиционного вывода на основе нейросетевого подхода. Показано, что нейросетевая модель может быть использована в качестве универсального аппроксиматора для нечеткой системы, а также при обучении системы с учетом нечеткости. Авторы допускают возможность построения нейросетей, имеющих признаки систем нечеткого логического вывода. NFN могут быть созданы таким образом, чтобы нечеткость проявлялась в процессе их обучения. В этом случае либо модифицируется стратегия обучения, либо отдельные параметры, которые значительно влияют на качество обучения.

В алгоритме обучения нейросетей каждый вектор, присутствующий в обучающей выборке, вносит свой вклад в модификацию весовых коэффициентов. Когда отдельные классы перекрываются, примеры обучающей выборки, находящиеся в зоне перекрытия, могут привести к нестабильному поведению алгоритма обучения. Поэтому основная идея заключается в уменьшении влияния векторов, находящихся в этой зоне, на изменение весовых коэффициентов. Приводится пример стандартного алгоритма обратного распространения ошибки в случае разделения входного пространства на два перекрывающихся класса.

При разработке алгоритма обучения нечеткого персептрона необходимо решить две задачи: определить способ вычисления функции принадлежности на каждом шаге итерации, а также определить критерий останова. В результате применения данного алгоритма уменьшается воздействие векторов, находящихся в зоне перекрытия классов, что может положительно сказаться на процессе обучения гибридного нечеткого персептрона.

В результате авторы [23] пришли к выводу, что при построении систем правил и организации вывода на основе нечеткой логики часто возникают проблемы определения функций принадлежности в условной части правил и выбора решающего правила из множества кандидатов. С другой стороны, использование нейросетевого подхода влечет проблему интерпретации полученного результата и его основных предпосылок.

Интеграция нейросетевых технологий с нечеткой логики в гибридных системах позволяет использовать не только априорную информацию, предоставленную экспертом при построении систем правил, но также обладает способностью приобретать новые знания, при этом сохраняя логическую прозрачность [23].

Использование NFN для предсказания состояния пациентов с хронической почечной недостаточностью представлено в труде [45]. В этой статье изучаются возможности NFN с каскадной структурой для создания системы прогнозирования состояния пациентов с хронической почечной недостаточностью. Эта сеть использует узлы сети ANFIS и может быть обучена с использованием оптимизационных процедур. Структура данной сети приведена на рисунке 1.4.

Было проведено исследование алгоритма оптимизации сети ANFIS с использованием метода последовательного квадратичного программирования. После завершения построения и обучения каскадной NFN оценивали ее качество, вычисляя ошибки для каждого узла. Ошибка сети определяется как неверно поставленный диагноз по сравнению с "истинным" значением, то есть с диагнозом, установленным врачом. Исследования проводились на тех же выборках, что и ранее.

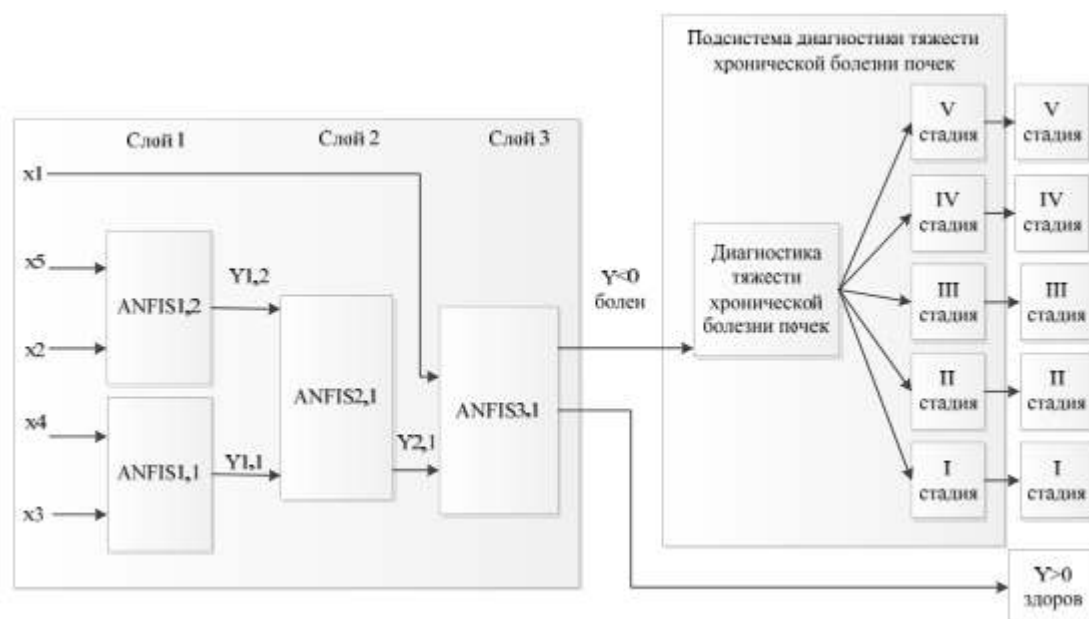


Рисунок 1.4 – Структура каскадной нейронечеткой сети для диагностики для диагностики стадий тяжести хронической болезни почек

Тестирование каскадной NFN показало, что ошибка составила 1,7% на данных о пациентах с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии. Каскадная NFN на данных о пациентах в ранней стадии хронической почечной недостаточности дает ошибку 11,8%, из которых 1,8% - это ошибка первого рода. Таким образом, предложенная структура каскадной NFN позволила снизить погрешность диагностики в пять раз [45].

Применение NFN в диагностике сахарного диабета описано в исследовании [109]. В данной работе предлагается разработка адаптивной NFN, которая поможет врачам диагностировать сахарный диабет 2-го типа (T2DM) у пациентов. Поскольку диагностика сахарного диабета 2-го типа представляет собой проблему, включающую неопределенность и неточность, использование ANFIS позволяет оценить степень присущей ей неопределенности. Из результатов моделирования видно, что точность классификации с помощью ANFIS составила 94,5% [109].

Также объединение нейронных сетей и нечеткой логики обсуждается в труде [122]. Как утверждают авторы, объединение искусственных нейронных сетей и нечетких логических систем позволяет исследователям моделировать проблемы реального мира путем создания интеллектуальных и адаптивных систем. Искусственные нейронные сети способны адаптироваться и обучаться за счет изменения взаимосвязей между слоями, а системы нечетких логических выводов представляют собой вычислительную структуру, основанную на концепции теории нечетких множеств, нечетких правилах "если - то" и нечетких рассуждениях. Совместное использование этих адаптивных структур известно, как "нейро-нечеткие" системы. В данной работе анализируются основные элементы обоих подходов и отмечается, что такое сочетание может быть использовано для распознавания образов в медицинских приложениях.

Объединение искусственных нейронных сетей и нечетких логических систем позволяет создавать интеллектуальные и адаптивные системы, которые могут моделировать и решать проблемы реального мира. Совместное использование этих адаптивных структур, известное как "нейро-нечеткие" системы, позволяет

получить преимущества обоих подходов. Нейронные сети способны обрабатывать большие объемы данных и извлекать сложные закономерности, в то время как нечеткие логические системы позволяют работать с нечеткой и неопределенной информацией.

В медицинских приложениях такое сочетание может быть использовано для распознавания образов. Например, NFN могут быть обучены на основе медицинских изображений и использоваться для автоматического диагностирования различных заболеваний или определения риска их развития.

Таким образом, объединение искусственных нейронных сетей и нечетких логических систем представляет собой мощный инструмент для моделирования и решения сложных проблем реального мира, включая медицинские приложения [122].

1.5 Цель и задачи исследования

В настоящее время состояние здоровья пациента определяется путем исследования различных лабораторных и инструментальных исследований, что приводит к значительным временным и материальным затратам, как со стороны пациента, так и со стороны специалистов. Сокращение времени обследования нельзя осуществить путем прямого сокращения количества анализов, так как при существующих протоколах лечения именно количество взятых анализов повышает достоверность оценки состояния организма. Поэтому поиск новых технологий получения и обработки сырых данных и новых компьютерных методов их классификации при интеллектуальной поддержке принятия решений по определению состояния здоровья пациента является актуальной и важной для практического здравоохранения задачей.

Целью диссертационной работы является повышение качества лечения и оценки степени тяжести больных внебольничной пневмонией посредством

использования нейронечетких моделей классификаторов в системах поддержки принятия врачебных решений в условиях дистанционного мониторинга.

В соответствии с поставленной целью в работе необходимо решить следующие основные задачи:

- выполнить анализ путей создания математических, алгоритмических и технических средств поддержки принятия врачебных решений по оценке степени тяжести состояния больного и контроля эффективности его лечения;

- разработать метод и средства для дистанционного мониторинга функционального состояния пациента в системе поддержки принятия решений при ведении амбулаторных больных;

- разработать гибридный нейросетевой классификатор, предназначенный для классификаторов степени тяжести внебольничной пневмонии с учетом риска сопутствующих заболеваний;

- разработать нейронечеткий классификатор, позволяющий моделировать шкалы риска внебольничной пневмонии и осуществлять мониторинг эффективности ее лечения;

- разработать систему поддержки принятия врачебных решений, предназначенная для оценки степени тяжести внебольничной пневмонии и мониторинга эффективности ее лечения;

- произвести апробацию предложенных методов и средств классификации и дистанционного мониторинга степени тяжести больных внебольничной пневмонией на репрезентативных контрольных выборках.

2 Методы и средства мониторинга и классификации функционального состояния пациентов в процессе лечения

2.1 Разработка метода и алгоритма локализации кластеров адаптационного потенциала в биотехнических системах мониторинга состояния здоровья пациента

В настоящее время в медицине наблюдается тенденция роста интереса к применению *персонализированной* модели организации медицинской помощи, суть которой заключается в индивидуальном подходе к пациенту, учитывающем особенности его организма с целью оптимизации выбора средств диагностики и лечения [46, 62, 78, 94]. Один из способов реализации индивидуального подхода к ведению пациентов базируется на том, что при планировании тактики лечения получают модель реакции адаптации для конкретного пациента в конкретном функциональном состоянии (ФС), и, исходя из этой информации, планируют или корректируют тактику лечения [62].

При таком подходе модель живой системы (ЖС) строится в пространстве признаков (маркеров), позволяющих отделить текущее ФС пациента в этом пространстве, а также предсказать возможные его координаты в будущем при известных параметрах текущих экзогенных факторов. Также модель должна определять потенциальные возможности больного адаптировать свое ФС под вызовы внешней среды, и быть универсальной в широком спектре терапевтических процедур для большого количества пациентов.

Исследования [2, 3, 19, 48] посвящены вопросу обнаружения единого принципа формирования ФС, присущего всем ЖС на каждом из уровней организации и изменяющегося в зависимости от этих уровней. В работах [44, 80] было дано обобщенное понятие адаптационного потенциала (АП) организма и было отмечено, что систематически недостаточные или неадекватные результаты

адаптации, а также их отсутствие, могут приводить как к стимуляции формирования функциональной системы, так и к ее разрушению.

Таким образом, ЖС характеризуется некими скрытыми факторами, которые проявляются только в результате взаимодействия ее с внешней средой. Так как характер этого взаимодействия может привести к неблагоприятным последствиям для ЖС, то целесообразно иметь прогноз о результатах этого взаимодействия и, в случае, если экзогенное воздействие управляемо, адаптировать это воздействие под ФС ЖС, или попытаться исключить взаимодействие ЖС со средой при отсутствии возможности управлять процессом взаимодействия. Но управление взаимодействием системы с внешней средой невозможно без измерения, либо состояния среды, либо ФС ЖС. Если вопрос с измерением параметров состояния среды решаем, то изменение состояния ЖС, определяемое скрытыми или не наблюдаемыми факторами, вызывает ряд вопросов, связанных с понятием латентной переменной.

При локализации кластеров АП необходимо выбрать маркеры ФС. Маркеры – признаки (симптомы, предикторы), объективно отражают уровень АП подсистемы ЖС или ЖС в целом. В медицинской литературе различают клинические маркеры и биологические маркеры. Клинические маркеры – клинические признаки (как правило, синдромы), объективно отражающие уровень АП и его прогноз при экзогенных воздействиях или врачебных вмешательствах. Биологические маркеры - измеряемые и поддающиеся количественному определению объективные биологические индикаторы АП. Используя эти маркеры для экспертной оценки ФС органов и систем ЖС можем построить соответствующий дата сет для реализации алгоритмов машинного обучения (МО) классификаторов АП ЖС.

Для такой классификации каждое состояние АП ЖС должно отображаться точкой в пространстве маркеров и должен быть способ, позволяющий определить расстояния между этими точками в пространстве маркеров. Для мониторинга АП ЖС выделяем кластеры АП, центры которых отражают близость АП к состоянию «норма» и состоянию «патология». Однако отдельные маркеры АП ЖС, например,

дисперсия сердечного ритма, частота сердечных сокращений (ЧСС) не подходят для решения данной задачи из-за своей неоднозначности применительно к АП [7].

Для выделения классов АП будем использовать технологию кластеризации, в основу которой положена идея формирования классов АП, образованных посредством функционального преобразования исходного пространства маркеров [91]. Общий план мониторинга динамики АП при терапевтических или реабилитационных (восстановительных) процедурах можно описать следующими шагами.

Шаг 1. Формируется экспериментальная группа пациентов с заданной патологией, находящихся на лечении или реабилитации. Для выбранного плана лечения или методики реабилитации определяются маркеры, характеризующих реакции ЖС на экзогенный фактор.

Шаг 2. Для сформированной экспериментальной группы и выбранным маркерам формируются таблицы экспериментальных данных (ТЭД) без столбца «Цель».

Шаг 3. Выбор решающего правила определения эффекта от восстановительных или иных терапевтических мер воздействия на основе клинических показаний (анализа маркеров).

Шаг 4. Создание модели АП ЖС и синтез решающего правила по определению эффекта терапии (реабилитации) на основе выбранных параметров модели.

Шаг 5. Определение контрольных точек – лагов, в которых предполагается контролировать (классифицировать) АП и ФС пациента.

Шаг 6. Определение эффекта от восстановительных или иных терапевтических мер воздействия для каждого пациентов в экспериментальной группе в текущей контрольной точке по клиническим показателям.

Шаг 7. Определение для каждого пациента в экспериментальной группе в текущей контрольной точке значения контролируемых параметров модели АП ЖС.

Шаг 8. Если не пройдены все контрольные точки, то вернуться к Шагу 6.

Шаг 9. Определение по параметрам модели АП ЖС дескрипторов в экспериментальной группе, заполнение в ТЭД столбца «Цель». Окончательное формирование ТЭД, по которым происходит обучение классификаторов влияния терапии (реабилитации) на АП или ФС пациентов.

Шаг 10. Вычисление показателей качества полученных классификаторов.

Чтобы создать ТЭД для обучения классификаторов АП, необходимо предложить метод, позволяющий ранжировать АП или формировать кластеры и правила определения расстояния между кластерами, ранжированными по АП ЖС или ЖС в целом.

На *первом этапе реализации метода* определяются маркеры, характеризующие реакции ЖС на экзогенный фактор, и статистические значения лагов для выявления запаздывания между моментом начала воздействия экзогенного фактора на ЖС и изменением АП ЖС, вызванным этим фактором. Результаты кластерного анализа уровней АП, необходимого для реализации данного этапа, были получены из исследований, представленных в работе [6]. Структурная схема для получения данных на первом этапе осуществления метода представлена на рисунке 2.1.

Для вычисления дескрипторов использовалась импедансная модель АП ЖС [51, 59]. Сущность такой модели состоит в том, что «реакция» ЖС на экзогенный фактор рассматривается как переходная характеристика, то есть в качестве «акции» должна использоваться та или иная модель функции Хэвисайда. Получив переходную характеристику ЖС в результате эксперимента, вычисляем амплитудно-фазочастотную характеристику (АФЧХ) ЖС. Модель АП ЖС представляется в виде пассивного четырехполюсника, который, в свою очередь, может быть представлен импедансной моделью Войта с последующим формированием дескрипторов по ее параметрам [52, 53, 62]. Схема алгоритма вычисления дескрипторов в случае использования такой импедансной модели представлена на рисунке 2.2.

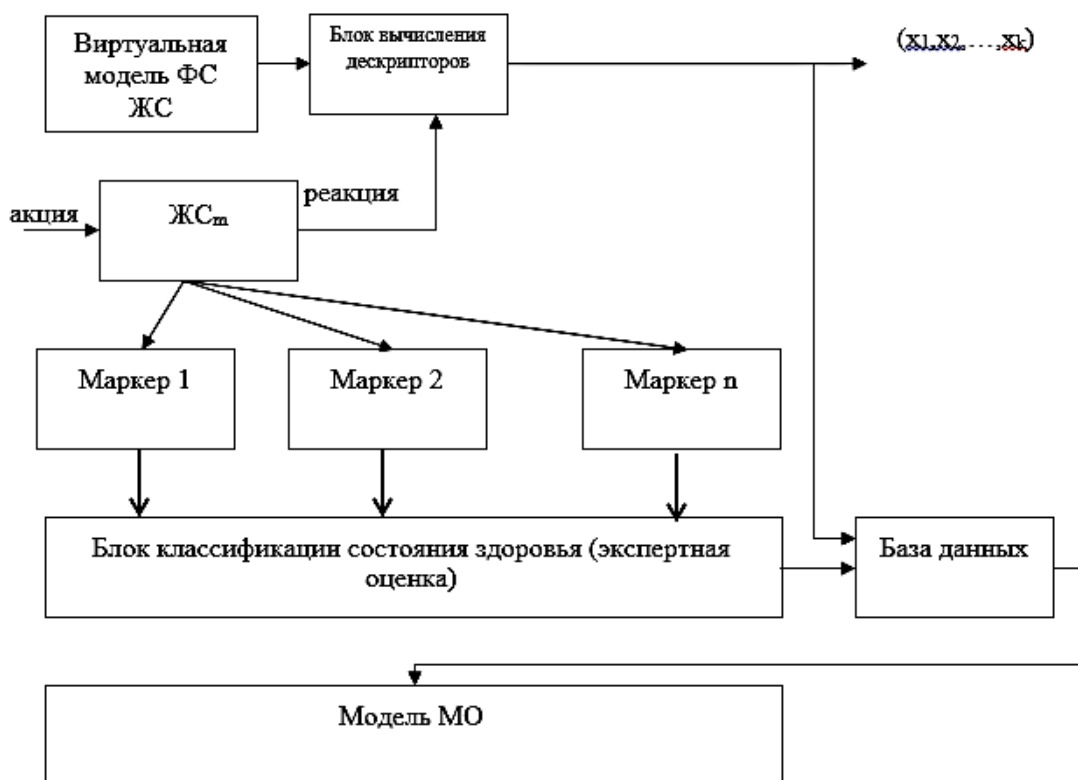


Рисунок 2.1 – Структурная схема получения данных от одного пациента на первом этапе осуществления метода

В блоке 1 алгоритма определяется кластер АП ЖС, а в блоке 2 создается импедансная модель АП ЖС, в частности, модель Войта [52]. В блоке 3 определяется модель функции Хэвисайда и способ оцифровки переходного процесса в ЖС. В блоке 4 переходный процесс оцифровывается, в блоке 5 он масштабируется, а в блоке 6 решается обратная задача, то есть определяются параметры пассивного четырехполюсника по АФЧХ ЖС, описывающие импедансную модель и использующиеся в качестве дескрипторов для классификаторов АП. В блоке 6 находим соответствие параметров модели Войта и параметров функции аппроксимации $h(t)$, то есть решаем обратную задачу.

Для решения обратной задачи используем методологию МО. Чтобы использовать эту методологию необходимо сначала, используя в качестве независимых переменных параметры модели Войта, определить импедансные диаграммы (графики Коула) соответствующих моделей [52, 53].



Рисунок 2.2 – Схема алгоритма формирования дескрипторов для моделирования адаптационного потенциала в пространстве состояний живой системы

Используя генератор случайных чисел, можем сгенерировать соответствующую комбинацию параметров и поставить ей в соответствие график Коула (импедансный аналог АФЧХ ЖС). Число графиков Коула определяется произведением $\sum_{\ell=1}^L K_{\ell}$, где L – число используемых моделей Войта в базе моделей, K_{ℓ} – число комбинаций параметров модели Войта в ℓ -й модели Войта.

Параметры модели формирует генератор случайных чисел. На основе этих параметров, предварительно задавшись частотным диапазоном, определяем график Коула и отправляем его в БД обучающих выборок. Сформировав таким образом датасет, можем построить столько классификаторов, сколько моделей Войта имеется в БД моделей.

С целью определения параметров модели Войта осуществляется оцифровка переходной характеристики ЖС при воздействии на нее акции, моделирующей функцию Хэвисайда. Согласно методике, изложенной в [62], определяем соответствующие проекции графика Коула. Для выбранной конфигурации модели выбираем соответствующий классификатор и, используя на его входах параметры графика Коула как независимые переменные, определим на выходе параметры модели Войта.

На втором этапе осуществления метода проводится доказательство надежности классификации кластеров АП ЖС (блок оценки состояния здоровья рисунок 2.1) посредством выбранных ранее дескрипторов и проверка адекватности пространства ИП. Происходит извлечение из БД ИП для текущего i -го кластера. Для обучения i -го классификатора данные экстрагированные из экспериментальной группы – БД. Классификаторы выполнены на обучаемых полносвязных нейронных сетях (НС). Для их обучения формируются ТЭД, построенные по i -му кластеру (нулевая гипотеза), а в качестве альтернативной гипотезы выступают векторы ИП, полученные по биологическим объектам (БО), входящие в остальные кластеры. Количество ТЭД соответствует количеству кластеров АП ЖС (рисунок 2.3). Каждая НС является бинарным классификатором и обучается на определенный кластер.

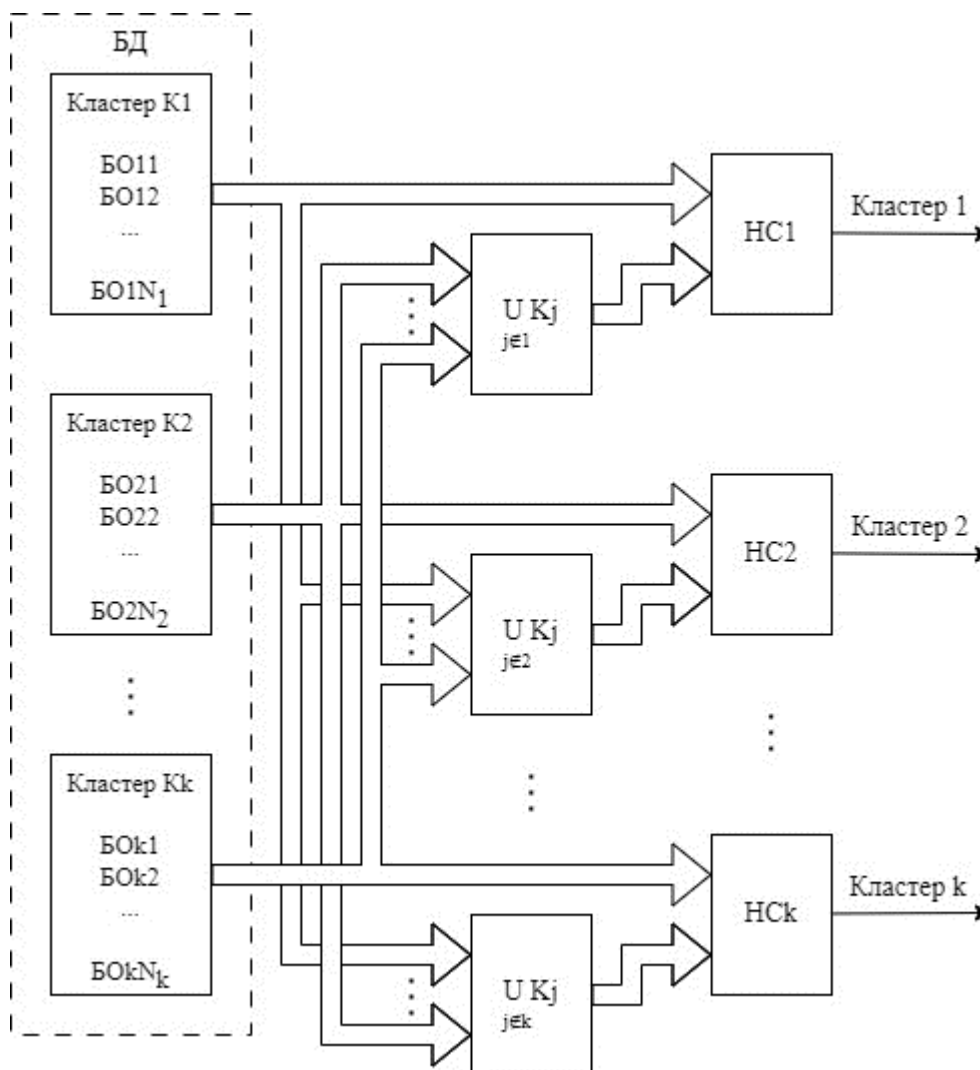


Рисунок 2.3 – Структурная схема второго этапа осуществления метода

Далее проводится оценка качество классификации. При удовлетворительных значениях показателей качества классификации осуществляется переход к следующему этапу. В случае несоответствия полученных показателей качества заданному пороговому значению происходит возврат к первому этапу метода.

На третьем этапе осуществления метода проводится проверка адекватности лагов. Структурная схема третьего этапа осуществления метода представлена на рисунке 2.4.

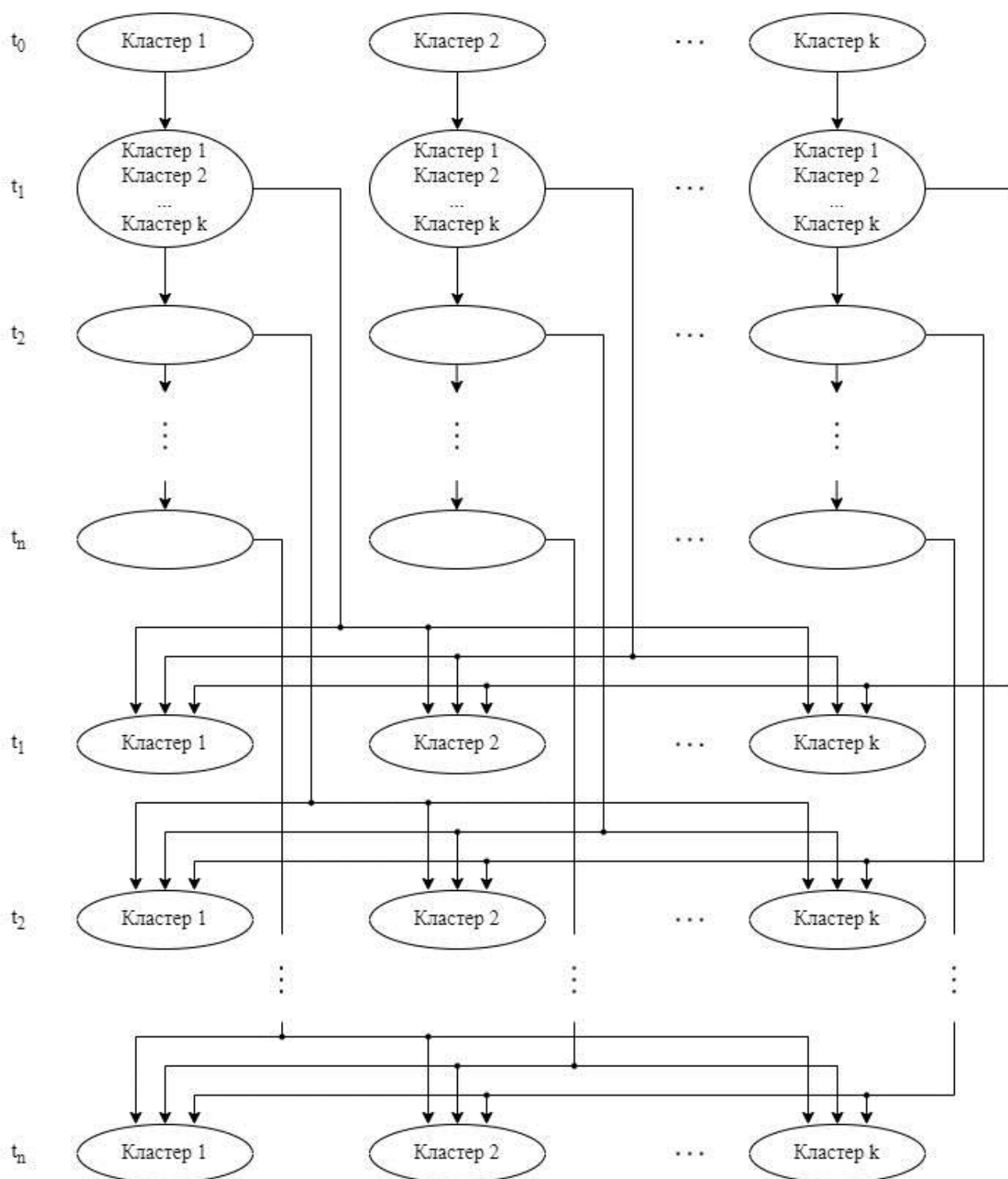


Рисунок 2.4 – Структурная схема третьего этапа осуществления метода

Этот этап предусматривает экзогенное воздействие на БО с последующим контролем запаздывания (лага) между акцией и переходом БО в смежный кластер. После экзогенного воздействия кластеры «рассыпаются». Процесс «рассыпания» зависит от лага, который может быть индивидуальным или общим. Если общий лаг

выбран правильно, то «рассыпание» кластеров сводится к минимуму, и они «плавно» переходят из одного в другой. Критерием такого перехода являются показатели качества классификации на этих динамических выборках, обученных на предыдущем этапе НС [10]. При получении удовлетворительных значений третий этап считается выполненным. В случае несоответствия полученных показателей качества заданному пороговому значению происходит возврат к первому этапу метода. Важной особенностью является то, что при реализации данного этапа используются данные, полученные не при индивидуальных лагах, а при обобщенных лагах (усредненных по пациентам).

Алгоритм *четвертого этапа* осуществления метода выполняется по известным схемам и его целью является объяснение различий (вследствие наличия статистической неоднородности) [34, 35, 36, 37, 82, 87, 113].

2.2 Разработка алгоритмов интеллектуальной поддержки мониторинга эффективности терапевтических и реабилитационных процедур на примере предикторов, полученных по показателям клинического анализа крови

Во время проведения терапевтических процедур амбулаторный больной находится под наблюдением специалистов, для которых важно знать реакции больного на управляемые экзогенные факторы в виде медикаментозного воздействия или физиотерапевтических процедур. Для коррекции или изменения плана лечения в случае его неэффективности необходимо сокращать время на получение данных или снижать их количество без потери качества информации, получаемой о пациенте.

В качестве примера осуществления разработанного в предыдущем разделе метода рассмотрим алгоритм мониторинга эффективности терапевтических и реабилитационных процедур на примере предикторов, полученных по показателям клинического анализа крови (КАК). КАК позволяет получить множество

предикторов, характеризующих состояние здоровья пациента. Но стоит отметить, что временные затраты, требуемые для проведения данного анализа, не всегда оправданы. Это можно объяснить тем, что лаборатории требуется время для получения результатов из образцов крови, а специалисту требуется время для консультации и разъяснений результатов, что влечет за собой дополнительные материальные затраты. Кроме того, в случае результатов анализа, соответствующим норме, пациент все равно тратит свое время и средства.

Имеет место и фактор субъективности в оценке результатов анализов, вносимый врачом. Повысить достоверность оценки состояния организма позволяет увеличение количества взятых у пациента анализов. С этой же целью применяются автоматизированные системы. Исследования в этой области ведутся как за рубежом, так и в нашей стране [58, 87, 88, 107, 109, 123].

Для того чтобы разработать алгоритм работы компьютерной системы анализа эффективности лекарственных назначений, было сформировано две БД. Первая БД предназначена для обучения классификаторов динамики состояния здоровья пациентов. В настоящее время в аннотированных гематологических БД отсутствует информация о динамике патологического процесса и изменении межклеточных соотношений в крови. Поэтому возникает необходимость в разработке алгоритма формирования БД, которая обеспечивала бы соответствие клинических показателей пациента и межклеточных соотношений. Таким образом, БД устанавливает соответствие между состоянием контролируемого параметра (суррогатного маркера) и клиническим состоянием пациентов в экспериментальной группе в реперных точках [89, 91, 92].

Кроме уникальной гематологической БД необходимо создать уникальную базу решающих правил (БРП). Ее уникальность состоит в том, что диагноз, как таковой, уже поставлен. Цель решающего правила определить состояние пациента не в пространстве заболеваний (на уровне болен – здоров), а в кластерном пространстве, которое формируется искусственно. Для формирования БРП предложен алгоритм определения динамики состояния здоровья пациента в процессе лекарственных воздействий, который представлен на рисунке 2.5.

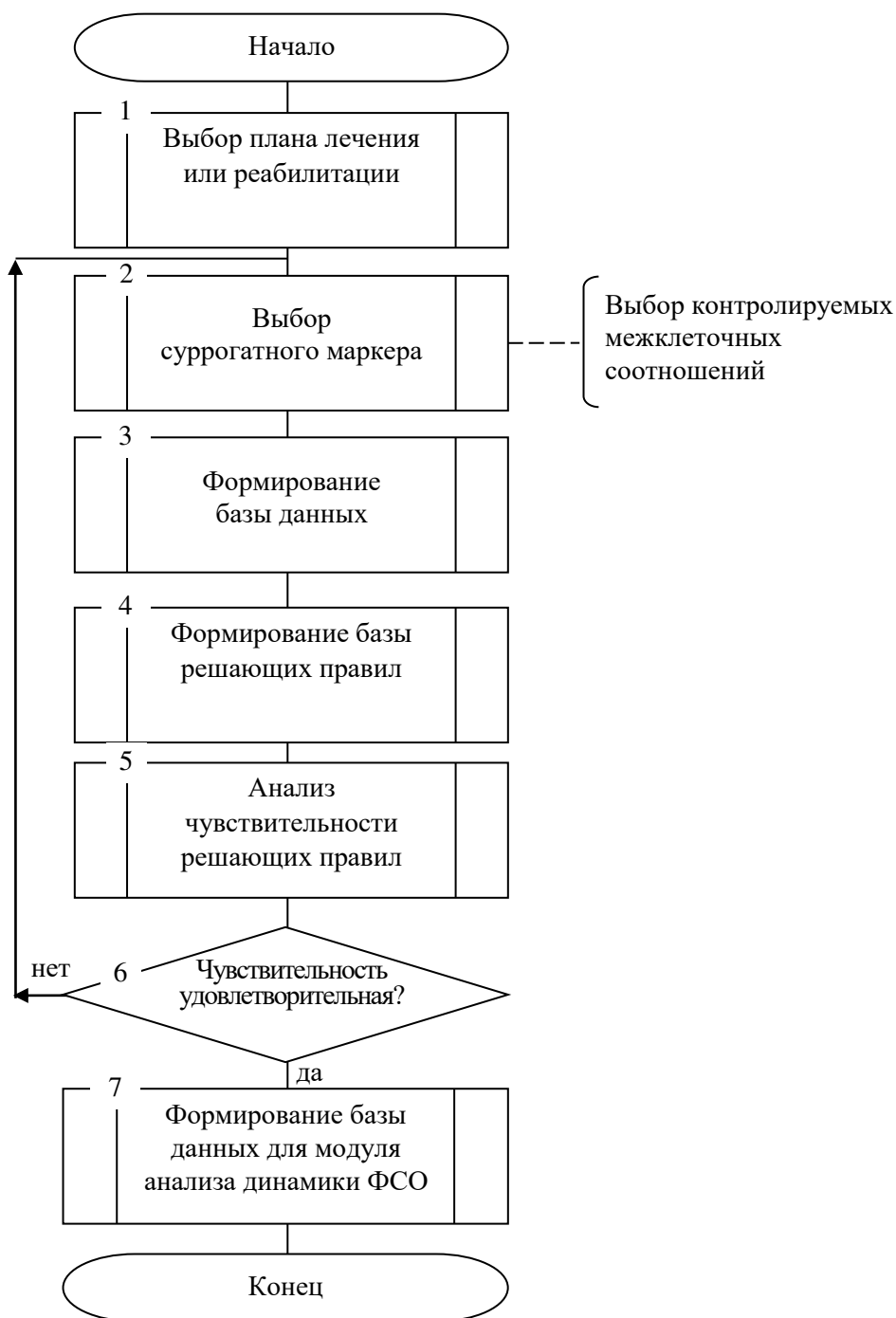


Рисунок 2.5 - Схема алгоритма анализа динамики межклеточных соотношений

Перед мониторингом фиксируется форма лекарственного воздействия или составляется плана лечения соответствующего заболевания (блок 1), после чего осуществляется выбор суррогатного маркера по рекомендации специалистов медико-биологического профиля (блок 2). При использовании в качестве суррогатного маркера величин межклеточных соотношений крови, необходимы

экспериментальные исследования по включению в мишень различных групп форменных элементов. После выбора мишени формируется БД (блок 3). На рисунке 2.6 показана схема алгоритма формирования БД (блок 3 рисунок 2.5).

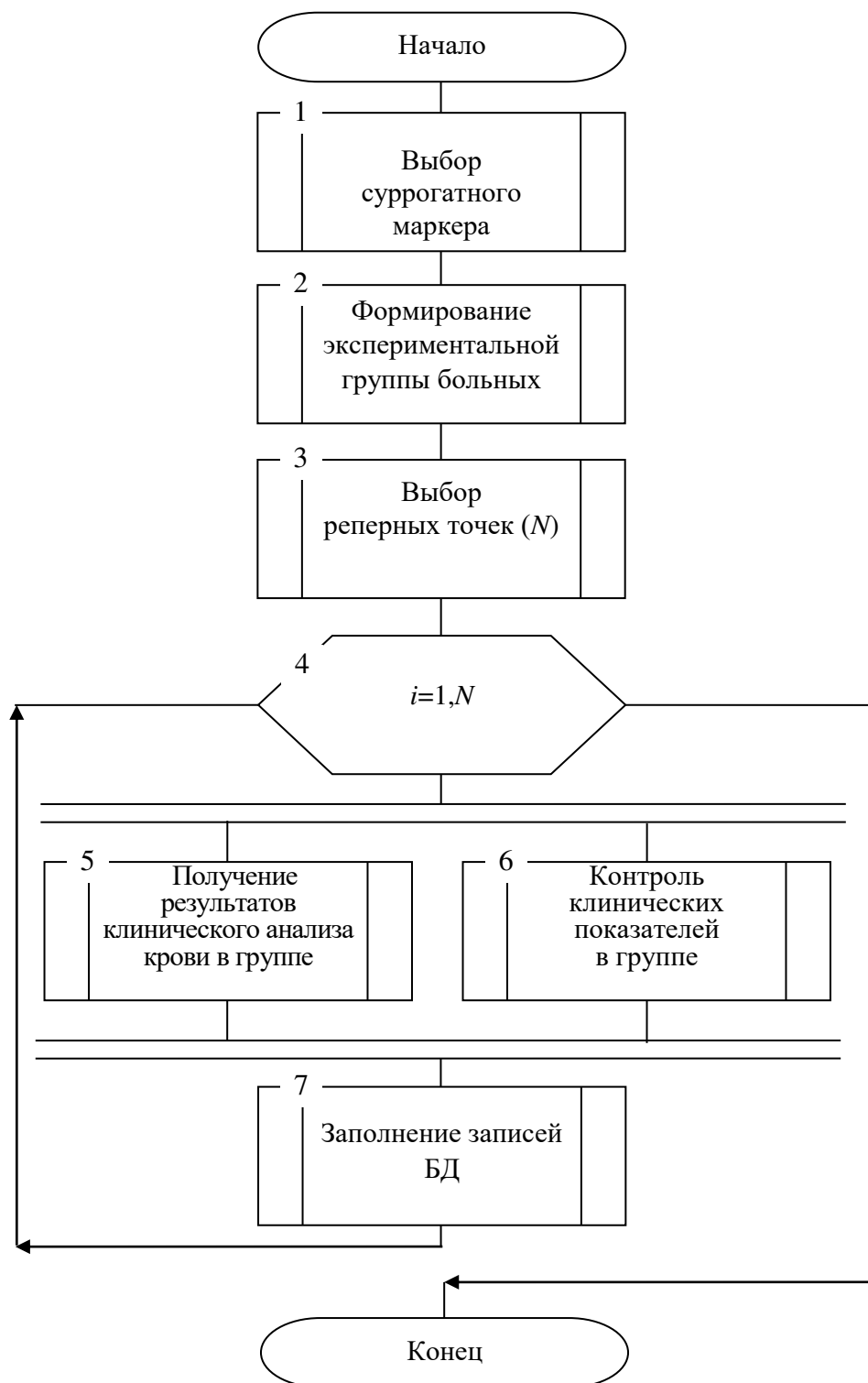


Рисунок 2.6 - Схема алгоритма заполнения базы данных

Данные, предназначенные для дальнейшего мониторинга, вносятся в БД для конкретной мишени, а не для конкретной экспериментальной группы или исследователя. После этого необходимо сформировать экспериментальную группу, которая будет включена в дата сет. Экспериментальная группа может быть сформирована из баз, данных на сайтах ИНТЕРНЕТ или на основе текущих исследований (блок 2) [89, 102, 103].

После этого необходимо выбрать реперные точки, ориентированные на выбранный суррогатный маркер. Согласно выбранным реперным (контрольным) точкам осуществляется мониторинг биомедицинских показателей (мишени) и клинических показателей, позволяющих классифицировать текущее состояние пациента (блоки 5 и 6). Данные исследования проводятся в реперных точках, предусмотренных планом мониторинга (в схеме алгоритма рисунке 2.6 предусмотрено N таких реперных точек), и заносятся в соответствующие записи (блок 7).

В блоке 4 рисунок 2.5 формируются решающие правила, предназначенные для классификации состояния пациента по показателям КАК. Для этого создаются ТЭД, включающие независимые переменные (показатели КАК) и соответствующие им зависимые переменные – состояние (класс), в котором находится пациент согласно заболеванию, терапия которого осуществляется путем мониторируемого лекарственного назначения. Классы, к которым относят пациента, определяются путем анализа клинических данных, мониторируемым параллельно показателям КАК (блоки 5 и 6 схемы алгоритма рисунок 2.6). Решающие правила могут формироваться на основе правил продукционного типа, правил нечеткого вывода, нейросетевого моделирования с использованием НС различной структуры.

Схема алгоритма формирования БРП представлена на рисунке 2.7. Схема алгоритма ориентирована на нейросетевое моделирование [44, 48, 83, 87]. В результате выполнения алгоритма получаем модель НС, которая заносится в соответствующую БРП, из которой она извлекается для решения подходящей задачи.

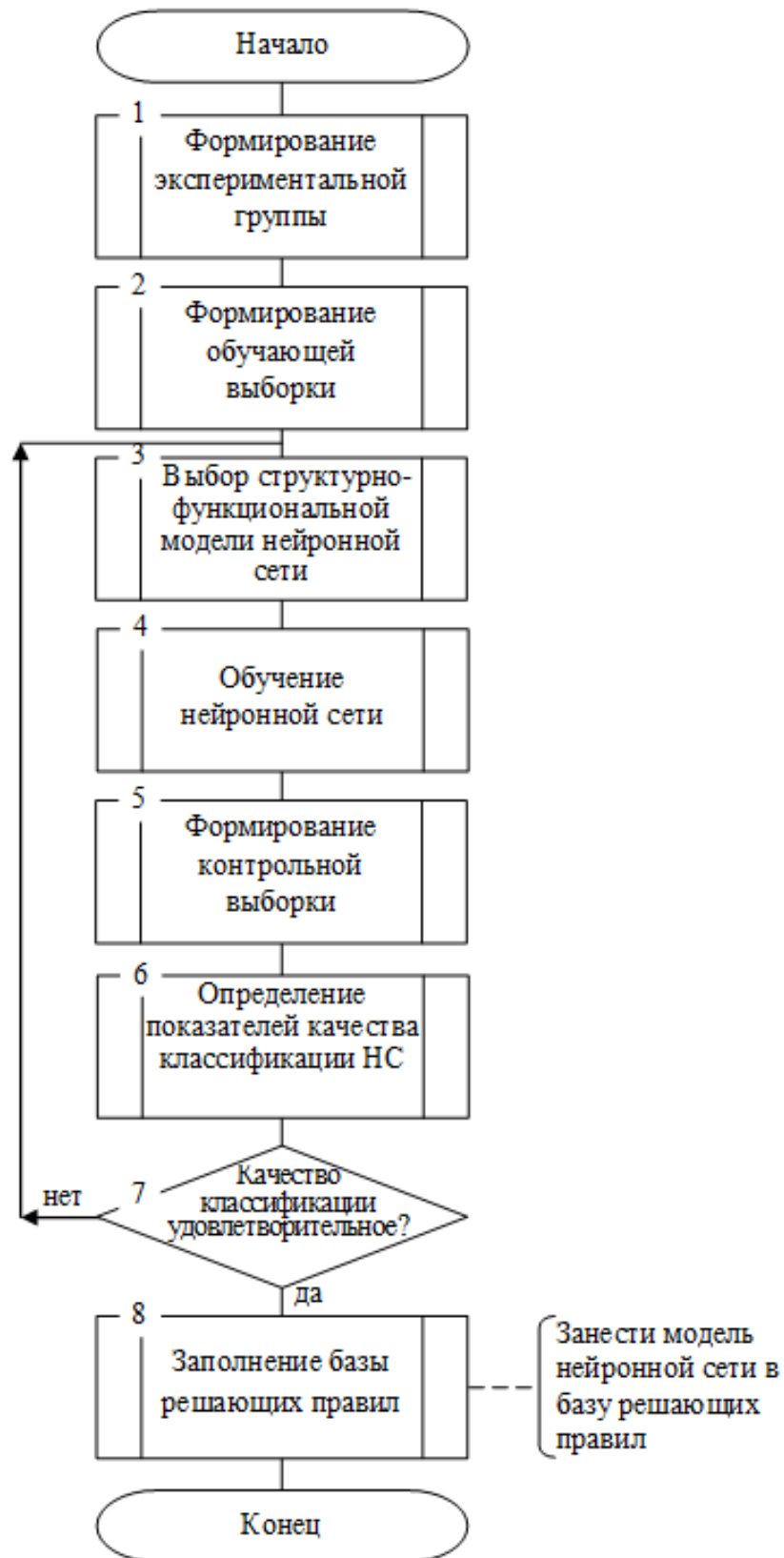


Рисунок 2.7 - Схема алгоритма формирования базы решающих правил

Как и в предыдущем случае, первые два блока схемы алгоритма аналогичны предшествующим алгоритмам и дублируются в целях возможности чтения схемы без обращения к остальным схемам, описывающих алгоритм реализации мониторинга. Формирование нейросетевой модели начинается с выбора структурно-функционального решения модели нейронной сети (блок 3). Затем осуществляется обучения НС (блок 4). В блоках 5 и 6 осуществляется верификация модели нейронной сети, заключающаяся в определении качества принятия решений на контрольной (контрольных) выборке. Если качество удовлетворительное, то модель НС заносится в базу данных (блок 8) решающих правил для соответствующих диагноза и лекарственного назначения. Если же качество принятия решений неудовлетворительно, то по ветви «Нет» блока 7 осуществляется изменения в структурно-функциональных решения нейронной сети. Выход из данного цикла осуществляется либо при получении приемлемой модели НС, либо по решению лица, принимающего решение (ЛПР).

После формирования БРП необходимо провести анализ чувствительности решающих правил, что необходимо для использования их при мониторинге эффективности лекарственных назначений. Теоретические основы определения чувствительности решающего правила по влиянию возмущающих воздействий на органы и системы человека приведены в [62, 83], а схема алгоритма анализа чувствительности приведена на рисунок 2.8.

Как и в предыдущих случаях, первые два блока схемы алгоритма аналогичны предшествующим алгоритмам. После их выполнения формируется ТЭД согласно структуре, рассмотренной в [62, 83]. После этой процедуры осуществляется разведочный анализ данных (блок 3). Цель разведочного анализа – определить пороговые значения статистических характеристик контрольной выборки, позволяющие определить порог чувствительности, определяющий работоспособность того или другого решающего правила.



Рисунок 2.8 - Схема алгоритма анализа чувствительности решающего правила

В блоке 5 с помощью вычислительной схемы, описанной в [91, 103], определяется чувствительность решающего правила. Если чувствительность выше пороговой, то решающее правило заносится в соответствующие записи БРП (блок 7). В случае неудовлетворительной чувствительности осуществляется переход по ветви «Нет» в блоке 6 схемы алгоритма рисунок 2.8 на коррекцию реперных точек (коррекция осуществляется на экспертном уровне), либо по ветви «Нет» блока 6 схемы алгоритма рисунок 2.5 на выбор другого суррогатного маркера.

2.3 Разработка Интернет-технологий для дистанционного мониторинга состояния здоровья амбулаторных больных

Развитие цифровой медицины способствует участию пациентов в лечебном процессе [20, 21, 71, 104], под которым понимается удаленное проведение лечебных и диагностических мероприятий пациентам, проходящим курс лечения в домашних условиях, и, соответственно, сбор, обработку данных измерений функциональных показателей, проводимых самостоятельно пациентами, и организацию доступа к этим данным для врачей и медицинских консультантов. Существуют системы удаленного мониторинга, функционирующие: а) в режиме реального времени (on-line) и б) в отложенном режиме (off-line) [77, 104].

Телекоммуникационные интеллектуальные технологии мониторинга ФС пациента позволяют выявить ошибки при определении тяжести заболевания на начальной стадии, контролировать эффективность плана лечения; выявить побочные реакции на доклиническом уровне или обнаружить несовместимость/индивидуальную несовместимость назначенных препаратов; реализовать технологию «второе медицинское мнение» [47, 48].

В [61] предложен инструмент для создания телекоммуникационных систем для контроля состояния пациента, в том числе, и при амбулаторном лечении. Таким инструментом служит интерфейс, который представляет из себя программный модуль для проведения исследований с использованием интернет-технологий. При помощи его программных средств лицо, принимающее решение (ЛПР), создает сообщество удаленных пользователей - пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, которые имеют возможность посредством интернет-технологий предоставить ему информацию о своем состоянии здоровья. На основе этой информации оценивается динамика функционального состояния пациента. Тем самым реализуется парадигма персонифицированной медицины: диагноз - патология – план лечения – контроль эффективности лечения - коррекция плана лечения. На рисунке 2.9 представлена структурная реализация такой технологии.

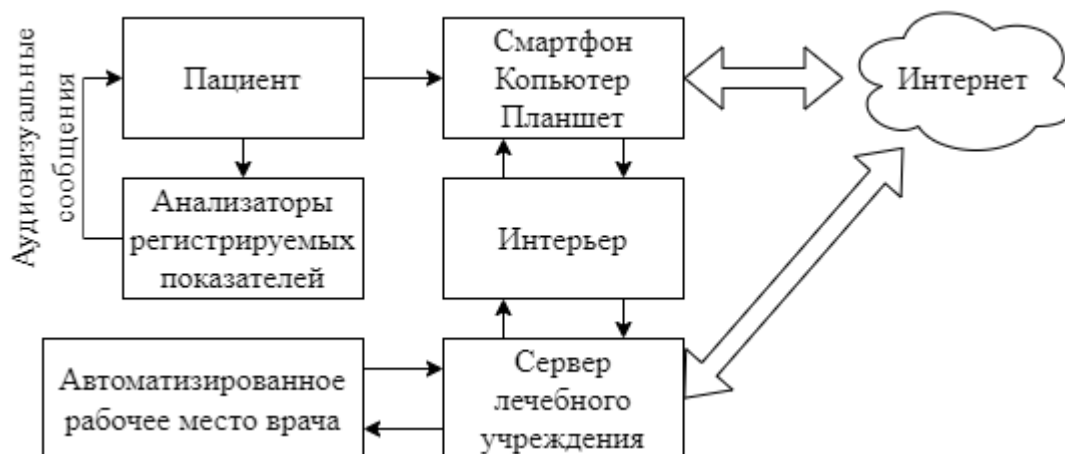


Рисунок 2.9 – Структурная схема телекоммуникационной связи врач-пациент на основе интерьера

Основным элементом в структуре системы обмена информацией между амбулаторным больным и ЛПР является интерьер. Интерьер связан с внешним миром через Интернет и обеспечивает обмен информацией между ЛПР и пациентом в виртуальном интерактивном режиме. При помощи программных средств интерьера ЛПР создает сообщество удаленных пациентов, мониторинг функционального состояния которых он осуществляет. Посредством анализа ЛПР результатов мониторинга оценивается динамика функционального состояния пациента в процессе лечения. Структуру интерьера и его назначение поясняет рисунок 2.10.

Контроль эффективности терапевтических процедур и/или оценка состояния пациента посредством интерьера реализуется в три этапа. На первом этапе из базы шкал медицинского риска выбираются ФР, на основе мониторинга которых принимается решение об эффективности терапевтической процедуры или о состоянии пациента.

На втором этапе создается база инструментальных средств, позволяющих контролировать ФР для осуществления мониторинга состояния пациента. Данные для реализации этого этапа могут сниматься как непосредственно с пациента в режиме on-line, так и поступать с медицинских карт пациента, находящихся на

сервере поликлиники [117]. В обзоре [121] отмечается, что наиболее часто при удаленном мониторинге хронических состояний, в том числе дыхательных (23%), осуществляется контроль веса (17%), метаболизма (18%), и сердечно-сосудистых заболеваний (16%).

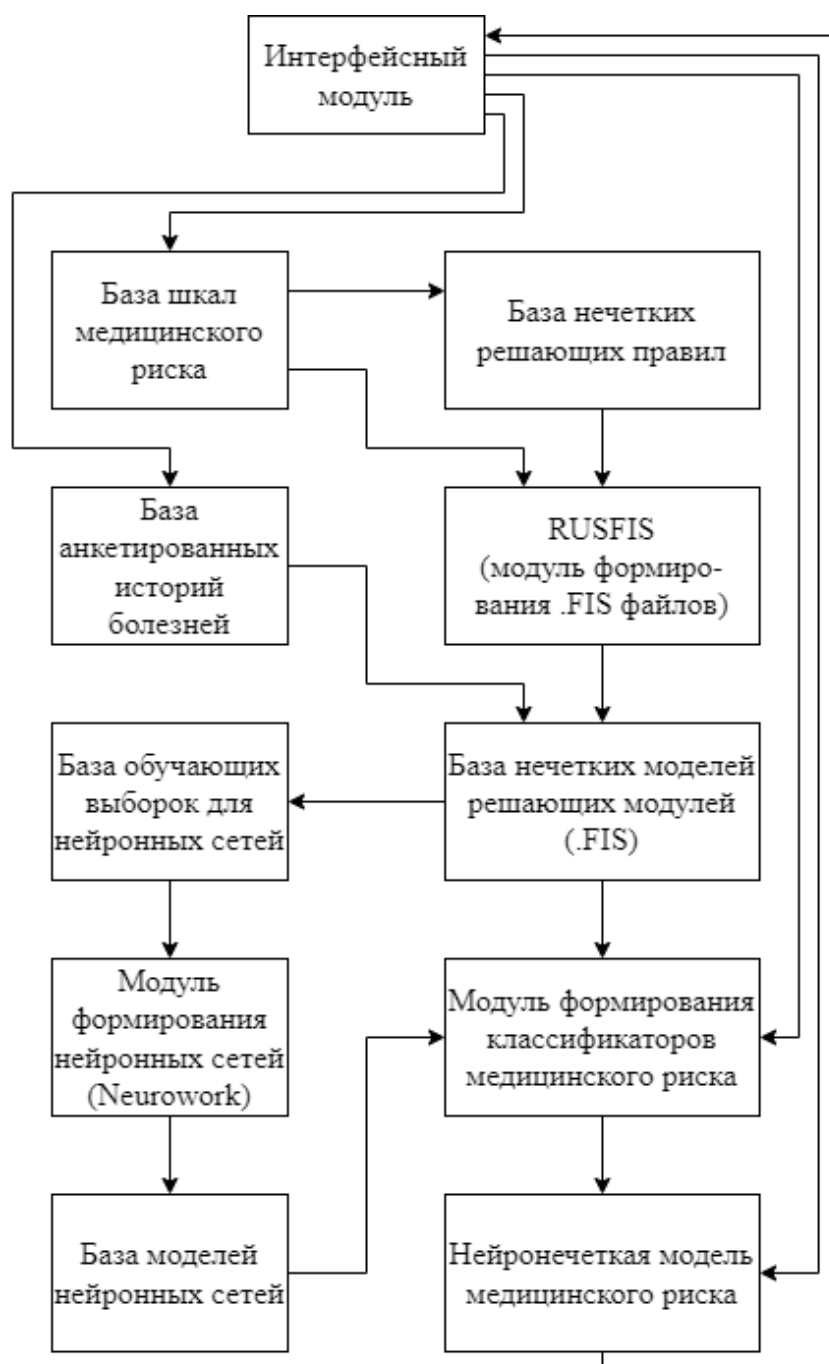


Рисунок 2.10 – Структура интерфейса

На третьем этапе создается программное обеспечение (ПО) интерьера, который осуществляет непрерывный контроль функционального состояния пациента.

Основным элементом интерьера является классификатор медицинского риска (МР), в качестве которого на рисунке 2.10 выступает нейронечеткая модель МР. На нее в квазинепрерывном режиме поступает регистрируемая информация о пациенте согласно выбранной шкале риска, а она возвращает величину уровня доверия к классифицируемому состоянию пациента. Для реализации интерьера согласно структуре, приведенной на рисунке 2.10, используются различные программные продукты [47, 48, 61].

2.4 Разработка средств дистанционного контроля биомедицинских показателей амбулаторного больного

Использование устройств для длительного мониторинга биомедицинских параметров человека представляет интерес для профилактики и лечения множества социально-значимых заболеваний, что особенно актуально в группах высокого риска и для контроля эффективности терапии и реабилитационных процедур [37, 49, 100]. Биотехнические системы (БТС), предназначенные для осуществления мониторинга, принадлежат к классу диагностических устройств, основанных на физических методах исследования, и контролируют биомедицинские показатели человека, к основным и наиболее исследованным из которых относятся ЧСС и температура тела.

2.4.1 Носимые устройства для мониторинга биомедицинских показателей

Мониторинг биомедицинских показателей включает биоимпедансные исследования, электрокардиографические исследования, исследование гемодинамики, термографию и т.д. [9, 10, 16, 83]. На основе этих показателей строятся мультимодальные классификаторы для текущего контроля функционального состояния человека [82, 92].

Пример схемы дистанционного мониторинга физиологических параметров человека представлены на рисунке 2.11. Она содержит группу датчиков биомедицинских сигналов 1, блок обработки информации 2 с модулем Wi-Fi 3, Wi-Fi Router 4 и сервер консолидации данных 5, которые обеспечивают беспроводной обмен данными с блоком обработки. Датчики биомедицинских сигналов объединены в единый измерительно-передающий модуль, содержащий датчик измерения температуры, датчик артериального давления, датчик пульсовой волны. Блок обработки информации содержит микропроцессорный модуль и обеспечивает беспроводную передачу данных стандарта Wi-Fi.

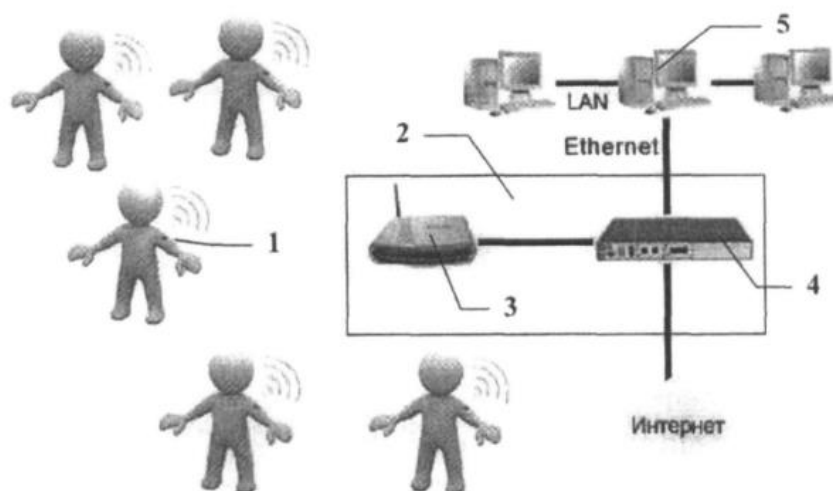


Рисунок 2.11 – Система дистанционного мониторинга физиологических параметров человека

Процесс мониторинга физиологических параметров человека включает следующие основные этапы:

1. Создание новой анкеты пациента в приложении системы, если пациент не был предварительно зарегистрирован.
2. Подключение датчиков съема электрофизиологических сигналов к пациенту управление сбором результатов и помещение их в локальную базу данных.
3. Визуализация результатов исследования в модуле 5.
4. Передача информации о пациенте (идентификационные данные) и результатах обследования на центральный сервер.

Автоматическая предварительная диагностика позволяет врачу выполнять серию автоматических тестов, которые в конечном итоге помогают врачу-специалисту лучше поставить диагноз.

Для реализации датчиков электрофизиологических и биомедицинских сигналов для системы дистанционного мониторинга было разработано устройство, в котором помимо регистрации температуры человека предусмотрена возможность регистрации сигнала фотоплетизмографии для вычисления ЧСС. Данный параметр является дополнением к показателям температуры. На рисунке 2.12 приведена структурная схема предлагаемого устройства для мониторинга этих показателей.

Блок 7 включает три датчика температуры, выполненных на интегральных микросхемах. Датчики являются цифровыми, что позволяет непосредственно подключать их к цифровым входам микроконтроллера (блок 5). Два датчика предназначены для непосредственного измерения температуры тела на поверхности кожи человека, а третий датчик является индифферентным и предназначен для контроля температуры среды вокруг тела человека. Для регистрации кровенаполнения в биологической ткани и первичной обработки полученных сигналов ФПГ используются блоки (1), (2), (3), (4), (6).

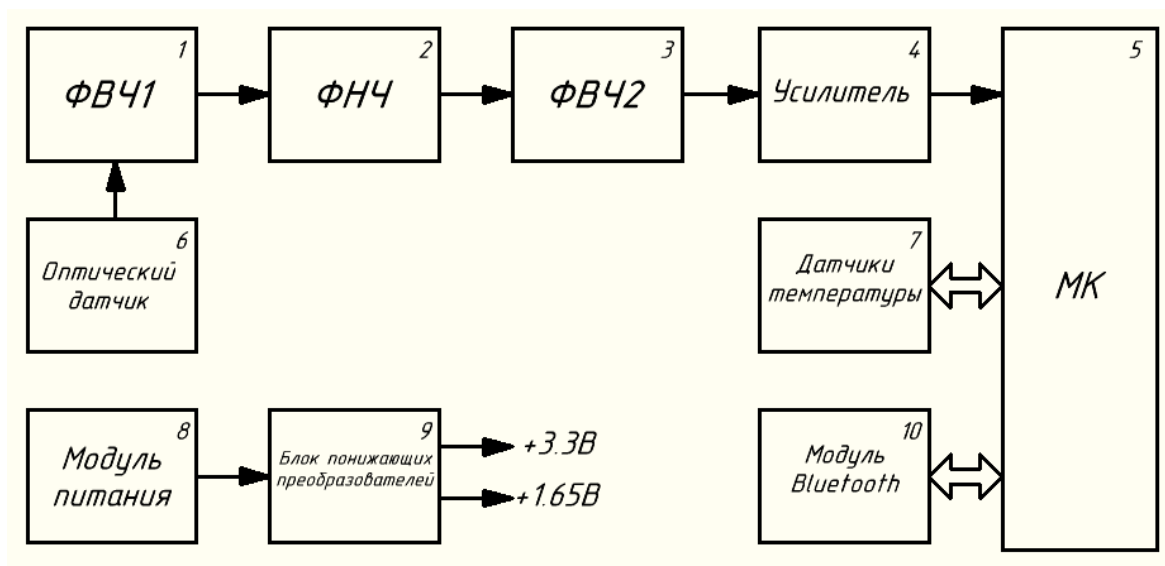


Рисунок 2.12 – Структурная схема устройства для дистанционного мониторинга биомедицинских показателей

Оптический датчик 6 включает два светодиода и фоторезистор. В качестве излучателя обычно применяется инфракрасный светодиод, который образует вместе с фототранзистором оптическую пару. Расположение оптического датчика в предлагаемом устройстве предполагается на запястье. Выход датчика 6 соединен с фильтром верхних частот (ФВЧ) 1. Данный фильтр настроен на частоту среза 0,4 Гц. Для подавления высокочастотных шумов используется фильтр нижних частот (ФНЧ) 2, который имеет частоту среза 30 Гц. Коэффициент передачи этого фильтра выбран равным двадцати, то есть он выполняет еще и роль предусилителя. Сигнал с его выхода поступает на второй ФВЧ (блок 3), который предназначен для устранения постоянной составляющей, связанной со смещением «нуля» операционных усилителей.

Усилитель 4 устанавливает окончательный динамический диапазон ФПГ, поступающей на вход микроконтроллера 5 (микроконтроллер имеет встроенный АЦП). В качестве блока питания устройства используется литиево-полимерный аккумулятор. Так как его номинальное напряжение выхода (3,7 В) превышает номинальное напряжения питания микросхем устройства (3,3 В), то на выходе блока 8 установлен блок понижающих преобразователей 9 [16].

На рисунке 2.13 приведена схема размещения датчиков и регистрирующего устройства на теле человека. Первый датчик располагается в подмышечной области, но уже со стороны туловища, а не плеча. Таким образом, были минимизированы перепады температуры в области первого датчика.

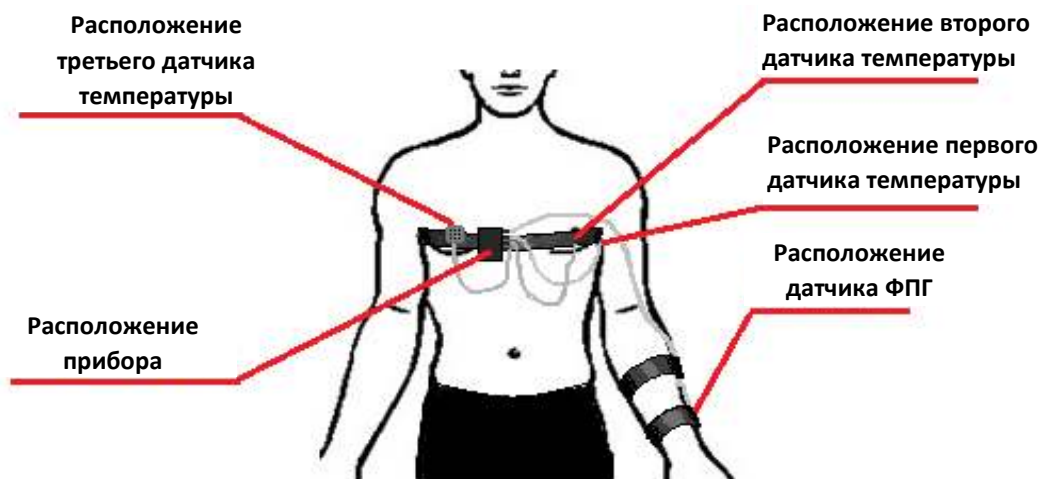


Рисунок 2.13 – Расположение датчиков и регистрирующего устройства на теле человека на теле человека

Второй датчик теперь играет роль дублирующего и располагается на груди испытуемого, рядом с первым датчиком. Третий датчик располагается на фиксирующем ремне. Это позволило минимизировать резкие перепады показателя датчика температуры внешней среды вследствие изменения положения тела во время сна. При этом датчик регистрирует перепады показателей температуры вследствие укрывания или раскрывания тела, а также резкого изменения температуры окружающей среды. Таким образом, данные дизайнерские решения позволяют определить причину перепадов температуры на первом датчике, т.е. является ли перепад следствием внешнего воздействия внешней среды или следствием внутренних процессов. На рисунке 2.14 показана конструкция предлагаемого устройства и его модулей.

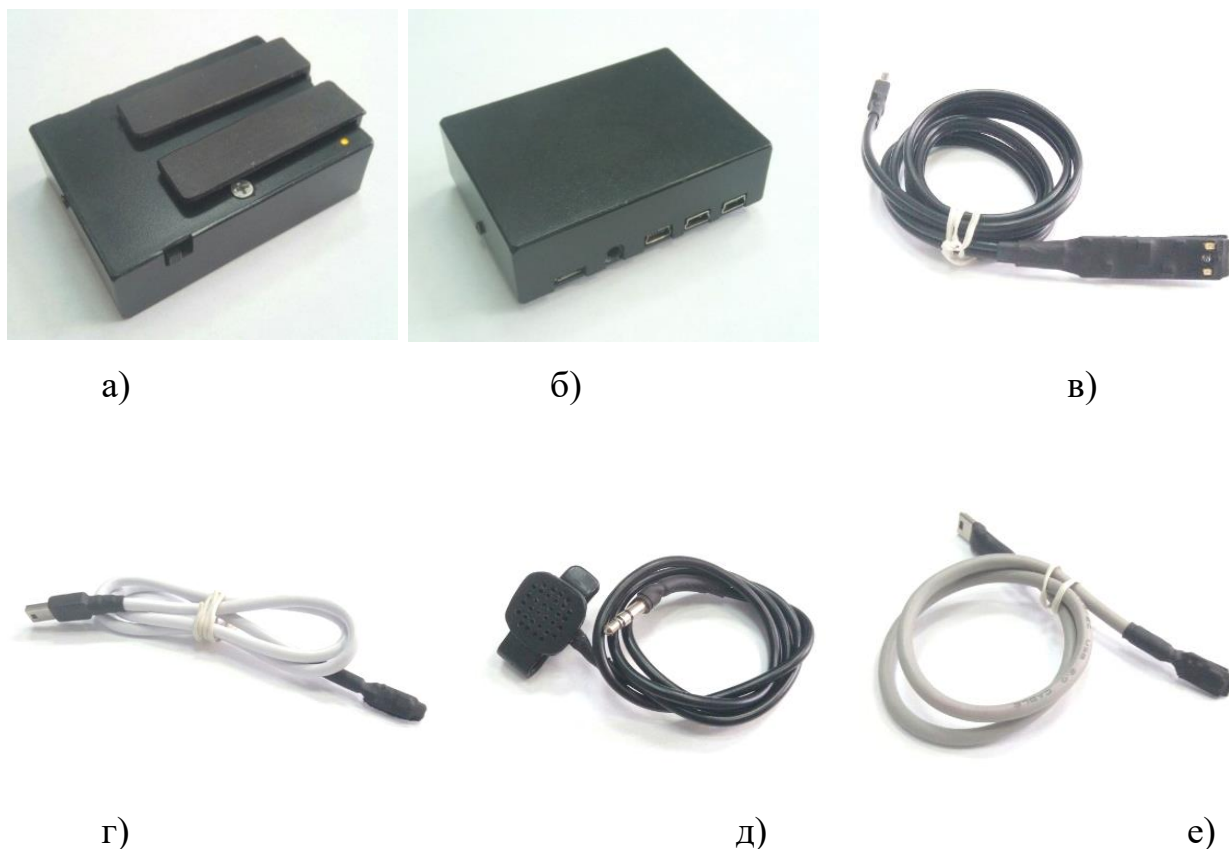


Рисунок 2.14 – Конструкция устройства: а) вид снизу; б) вид сверху; в) датчик регистрации фотоплетизмограммы; г) первый датчик температуры; д) второй датчик температуры; е) третий датчик температуры

Для обработки данных температур и фотоплетизмосигнала используется специальное программное обеспечение (СПО), установленное на мобильный телефон (смартфон). Чтобы проектируемое устройство могло взаимодействовать с СПО, в его структуру входит модуль «Bluetooth» (блок 10), с помощью которого происходит обмен данными между микроконтроллером и смартфоном. Такой подход обусловлен требованием мобильности проектируемого монитора [16].

2.4.2 Концептуальная модель одновременного измерения частоты дыхания двух и более пациентов посредством биорадиолокации

Одним из наиболее эффективных методов оценки и диагностики ФС пациента является непрерывный анализ его сердечного ритма (кардиоинтервалометрия) и частоты дыхательных движений. Возникает ряд задач, для которых этот мониторинг должен осуществляться бесконтактными методами. Это может быть реализовано посредством множества технических, алгоритмических и программных решений с использованием как биорадиолокаторов с непрерывным излучением, так и на основе импульсного определения дальности с выделением полезного сигнала из изменений фазы частоты заполнения радиоимпульса [75]. При этом основной помехой является отражение радиосигнала от нескольких объектов, осуществляющих его модуляцию [22, 96].

Сигнал дыхания и сигнал ритма сердца не являются гармоническими сигналами, что вызывает трудности их идентификации частотными методами. На рисунке 2.15 приведен пример сигналов дыхания и кардиосигнала на выходе биорадиосенсора. В связи с тем, что они не гармонические, их спектр занимает некоторую полосу в диапазоне ритма дыхания и кардиоритма, что затрудняет измерение частоты дыхания и частоты сердечных сокращений посредством методов Фурье-анализа. На рисунке 2.16 представлен пример спектра Фурье сигналов, изображенных на рисунке 2.15, который иллюстрирует, что спектры этих сигналов имеют множеством кратных гармоник с боковыми лепестками [31]. Для определения истинной частоты дыхания спектру необходимо подвергнуть дальнейшей обработки, например, используя гистограммные методы или методы машинного обучения.

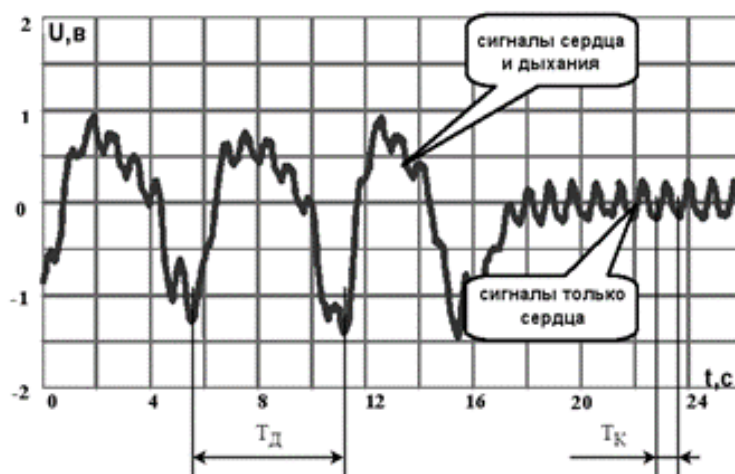


Рисунок 2.15 – Примеры сигналов дыхания и кардиосигнала на выходе биорадиосенсора

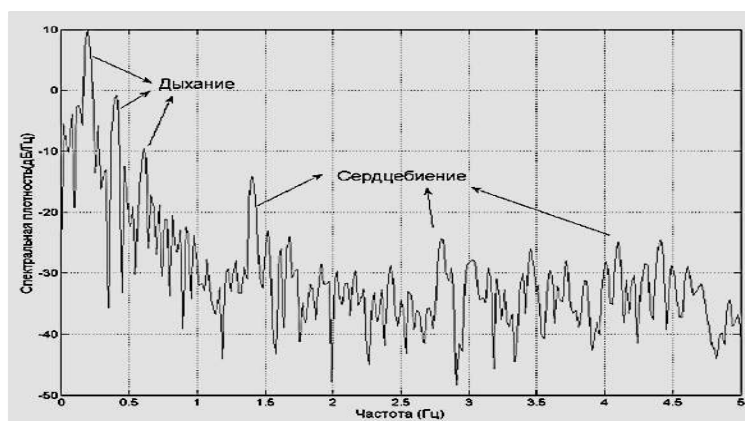


Рисунок 2.16 - Пример спектра выходного сигнала биорадиосенсора

Если электромагнитная волна отражается от нескольких пациентов, то в спектре выходного сигнала биорадиолокатора появляются составляющие, обусловленные сложением двух гармонических составляющих близких частот, что приводит к эффекту, известному в радиотехнике как биения.

В [96] было показано, что для разделения сигнала биорадиорадара от нескольких пациентов целесообразно использовать вейвлет-преобразование. В данной работе для решения аналогичной задачи в качестве частотно-временного преобразования используется двумерная частотная плоскость (ДЧП) [86, 90]. Специфика использования ДЧП заключается в декомпозиции сложно модулированного сигнала на «быстрые» и «медленные» волны, спектры которых

представлены как ортогональные отсчеты на ДЧП. В данном случае в качестве «быстрых» волн выступает кардиоритм, а в качестве «медленных» - ритм дыхания (РД), так как в случае отражения радиосигнала от нескольких пациентов носителями «медленных» волн будут различные ритмы «быстрых» волн. Если имеет место суперпозиция «быстрых» ритмов, то можно предположить, что их дислокация не перекрывается в области «медленных» волн ДЧП. На рисунке 2.17 представлен макет ДЧП с соответствующими «быстрыми» и «медленными» ритмами с двумя строчками серого цвета, соответствующими системным ритмам двух пациентов.

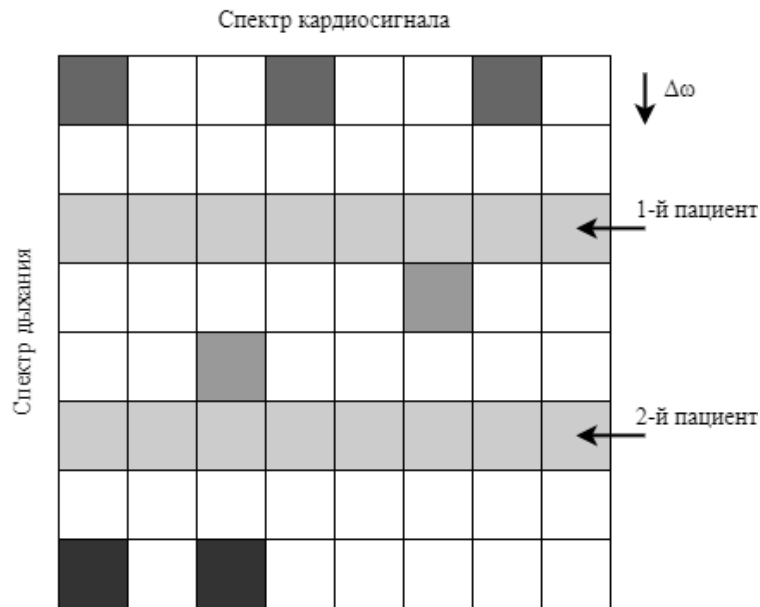


Рисунок 2.17 – Структура двумерной частотной плоскости

Для получения ДЧП необходимо провести декомпозицию сигнала по «быстрым» ритмам. С этой целью исходный сигнал сегментируется на квазипериоды T_k (рисунок 2.15). Отсчеты квазипериодов записываются в строках матрицы X с элементами x_{nm} , где n -номер квазипериода, m -номер отсчета в квазипериоде. Декомпозиция ритмов на ДЧП основана на том, что сигнал «быстрых» волн сегментирован, и каждый сегмент-квазипериод выступает как дискретный отсчет «медленной» волны. Определив спектры сегментов, можем

исследовать их эволюцию во времени, которая, в свою очередь, определяет эволюцию «медленных» волн.

Таким образом, в матрице X спектр каждой строчки и переходим к матрице Y , элементу которой определяются по формуле

$$y_{nk} = \frac{1}{M} \sum_{m=0}^{M-1} x_{nm} \cdot e^{-j2\pi km/M}, \quad (2.1)$$

где M -число отсчетов в квазипериоде.

Модель кардиосигнала на выходе радиорадара представим в виде

$$U_2(t) = 100 \sin(2\pi t) \cdot \sin((2\pi \cdot 0,2)t) + 80 \sin((2\pi \cdot 1,2)t) \cdot \sin((2\pi \cdot 0,25)t), \quad (2.2)$$

где частоты 0,2 Гц и 0,25 Гц соответствуют частотам дыхания первого и второго пациентов.

График модели (2.2) представлен на рисунке 2.18. Пример спектров двух смежных квазипериодов сигнала (2.2), вычисленных согласно формулы (2.1), представлен на рисунке 2.19.

Полагаем, что каждая гармоническая составляющая в строке матрицы Y отражает эволюцию «медленного» ритма. Поэтому спектр столбца матрицы Y будет отражать «медленные» волны, то есть РД. Для его получения необходимо выполнить преобразование Фурье столбцов матрицы Y , то есть определить матрицу D , в результате визуализации которой получаем ДЧП. Элементы матрицы находим по формуле

$$d_{lk} = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} y_{nk} \cdot e^{-j2\pi \ell n/N}, \quad (2.3)$$

где N -число квазипериодов в кардиосигнале.

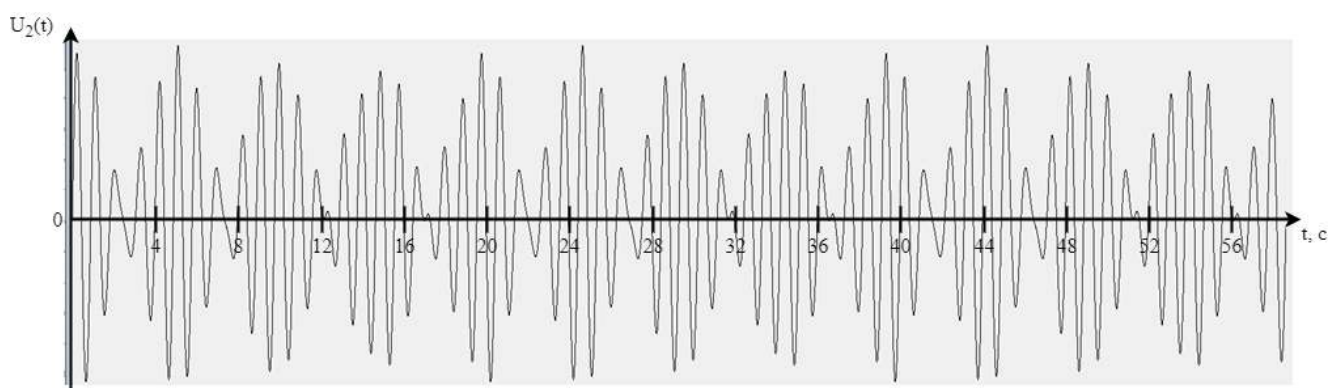


Рисунок 2.18 – Эпюра суммы двух амплитудно модулированных синусоидальных сигналов частотой 1 Гц и частотой 1,2 Гц

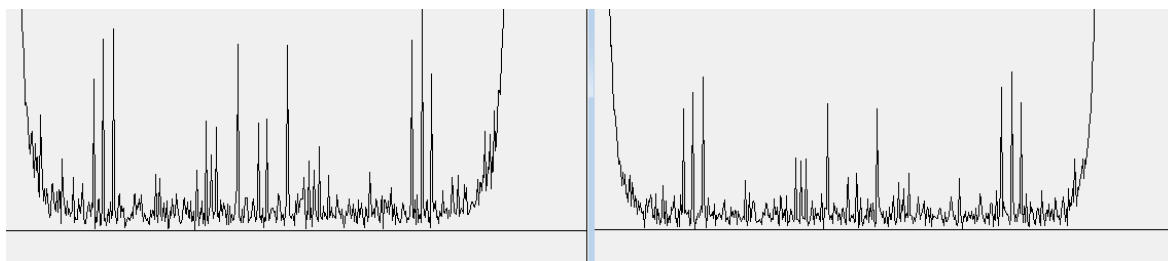


Рисунок 2.19 – Амплитудные спектры Фурье двух смежных квазипериодов модели амплитудно модулированного сигнала

В результате двумерного спектрального преобразования на ДЧП (рисунок 2.17) получаем две полосы, соответствующие ритмам дыхания первого и второго пациента. Каждая двумерная частота в этих полосах (строках) характеризует вклад ритма дыхания в эволюцию соответствующей гармоники «быстрого» ритма (кардиоритма). Для идентификации ритма дыхания отдельного пациента на ДЧП, используют сигнал ритма дыхания (рисунок 2.15).

Несмотря на то, что отраженная волна модулируется сигналами, определяемыми механическими движениями грудной клетки и сердца, эти сигналы всегда можно разделить путем выбора соответствующей частоты дискретизации на выходе или на входе биорадиосенсора. Поэтому рассмотрим модели обработки выходного сигнала дыхания и кардиосигнала отдельно. Учитывая то, что верхняя граница спектра кардиосигнала не превышает 50 Гц, частоту дискретизации для

канала кардиосигнала установим 100 Гц. Верхняя граница сигнала дыхания не превышает 1 Гц, поэтому частоту дискретизации этого сигнала установим 2 Гц. Таким образом, получим двухканальный сигнал. В первом канале имеем сигнал дыхания, а во втором канале имеем кардиосигнал, модулированный сигналом дыхания. Согласно [90, 105] имеет место как амплитудная, так и частотная модуляция. В данной работе рассматривается только амплитудная модуляция.

Полагаем, что частота дыхания первого пациента ω_1 , а второго ω_2 . При этом $\Delta\omega = \omega_1 - \omega_2$ мала, то есть $\Delta\omega \ll \omega_1, \omega_2$.

Если $x_1(t) = A \cos \omega_1 t$, а $x_2(t) = A \cos(\omega_1 + \Delta\omega)t$, то их сумма равна

$$x(t) = x_1(t) + x_2(t) \approx 2A \cos \frac{\Delta\omega}{2} t \cdot \cos \omega t. \quad (2.4)$$

На рисунке 2.20 представлена модель сигнала дыхания от двух пациентов. Модель построена согласно выражению

$$U_1(t) = 100 \sin((2\pi \cdot 0,2) \cdot t) + 80 \sin((2\pi \cdot 0,25)t) \quad (2.5)$$

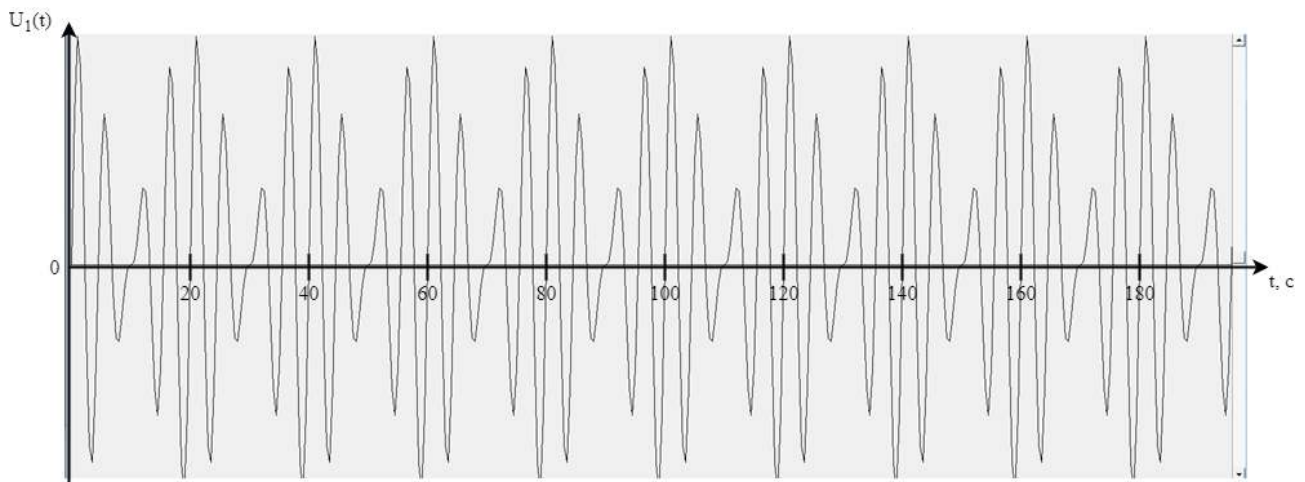


Рисунок 2.20 – Эпюра суммы двух синусоидальных сигналов частотой 0,2 Гц и частотой 0,25 Гц

Для того, чтобы «увидеть» разностную частоту 0,05 Гц сигнал необходимо наблюдать его не менее 20 с, а для надежного выделения необходимо иметь на апертуре не менее 10 периодов этой частоты. Спектр Фурье этого сигнала с отмеченными частотами дыхания двух пациентов и разностной частотой показан на рисунке 2.21.

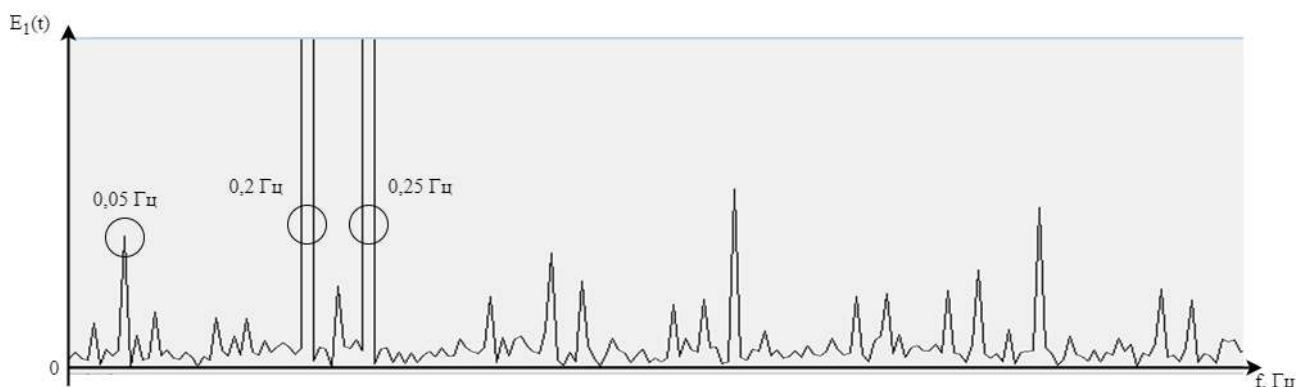


Рисунок 2.21 – Спектр Фурье сигналов дыхания двух пациентов

Таким образом, разделение сигналов дыхания двух пациентов к согласованию (синхронизации) одномерного спектра сигнала дыхания (рисунок 2.21) с двумерным спектром рисунок 2.17. Этот процесс назовем процессом синхронизации. Процесс синхронизации включает использование пороговых методов, решающих правил продукционного типа, а также использование обучаемых классификаторов [14, 15, 16].

2.5 Выводы второго раздела

1. Мониторинг состояния здоровья пациента в процессе терапевтических или реабилитационных мероприятий предложено осуществлять посредством контроля адаптационного потенциала. Разработан метод локализации кластеров адаптационного потенциала в пространстве суррогатных маркеров, включающий

четыре этапа, отличающийся тем, что первый этап выявляет релевантные маркеры, характеризующие изменение адаптационного потенциала живой системы при воздействии экзогенного фактора; на втором этапе осуществляется доказательство надежности кластеризации уровней адаптационного потенциала; на третьем этапе анализируются результаты классификации на динамических обучающих выборках, а на четвертом этапе осуществляется анализ статистической неоднородности и/или гетерогенности выделяемых кластеров.

2. В качестве модели адаптационного потенциала живой системы предложена импедансная модель в виде цепочки звеньев Войта. Разработан алгоритм ее построения, отличающийся включенными в него блоками моделирования функции Хэвисайда и блока решения обратной задачи, позволяющий формировать дескрипторы для классификаторов адаптационного потенциала.

3. На примере предикторов, полученных по результатам клинического анализа крови разработан комплект алгоритмов для компьютерной системы мониторинга эффективности лекарственных назначений по результатам клинического анализа крови, включающий:

- алгоритма анализа динамики межклеточных соотношений в клиническом анализе крови;
- алгоритма заполнения базы данных;
- алгоритм формирования базы решающих правил;
- алгоритма анализа чувствительности решающего правила.

4. Предложена структура дистанционного мониторинга функционального состояния пациента, основанная на телекоммуникационной связи врача и пациента посредством интернет-технологий, отличающаяся использованием идеологии интерьера и позволяющая осуществлять оперативное принятие решений по ведению амбулаторных больных.

5. Предложены и апробированы конструкции носимых устройств для мониторинга функционального состояния пациента, позволяющие осуществлять дистанционный контроль основных биомедицинских показателей амбулаторного больного.

6. Предложена концептуальная модель выделения и идентификации динамических параметров дыхания и сердцебиения из радиоволнового сигнала, отраженного от двух и более пациентов. В основу модели положена селекция сигнала биорадиарадара по пациентам по строчкам двумерной частотной плоскости. Выделив соответствующие строки на двумерной частотной плоскости выделяют на них диапазоны частот, соответствующие сигналу дыхания и кардиосигналу посредством частотной селекции.

3 Разработка моделей классификаторов медицинского риска для систем интеллектуальной поддержки мониторинга степени тяжести внебольничной пневмонии

3.1 Анализ релевантных факторов риска, оказывающих влияние на выживаемость больных внебольничной пневмонией

В клинической практике наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ход лечения которых может контролироваться в домашних условиях, актуальной проблемой домашней реабилитации является патология легочной системы в форме пневмонии. ВБП занимает лидирующую позицию в структуре смертности от инфекций нижних дыхательных путей и ассоциирована с высокой заболеваемостью и неблагоприятным прогнозом. В связи с этим на первое место выходит своевременная оценка степени тяжести ВБП с последующим принятием решения по лечению пациента в стационаре или амбулаторном лечении. Для объективной оценки риска ВБП используются разнообразные шкалы риска. Однако они имеют ряд недостатков и поэтому не всегда могут превзойти клиническое решение [18]

В клинических условиях никакая комбинация жалоб и симптомов не позволяет точно оценить степень тяжести ВБП и для верификации диагноза необходимо рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) [116]. Чувствительность клинического диагноза ВБП колеблется в пределах 70–90%, специфичность — 40–70%. При этом надо иметь в виду, что рентгенологическая картина ВБП не коррелирует с этиологией и степенью тяжести заболевания и не позволяет определить прогноз ВБП [115].

Специфической особенностью состояния современной медицины является коморбидность, то есть наличие у одного больного двух и более заболеваний. Особое медико-социальное значение коморбидность приобретает при лечении ВБП. Наличие коморбидности усложняет рентгенологическую верификацию ВБП

и увеличивает риск неблагоприятного исхода у больных с ВБП [38]. На рисунке 3.1 представлены диаграммы, характеризующие изменение степени тяжести ВБП в зависимости от коморбидности.

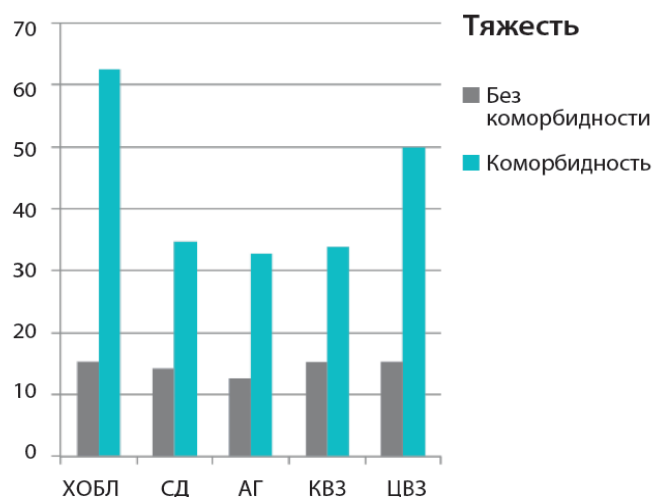


Рисунок 3.1 - Влияние коморбидности на степень тяжести внебольничной пневмонии

Анализ статистических данных показал, что наиболее часто в качестве сопутствующих заболеваний, оказывающих существенное влияние на оценку степени тяжести ВБП, встречаются ХОБЛ, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистые заболевания (КВЗ), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Диаграммы показывают, что при оценке степени тяжести ВБП необходимо параллельно проводить оценку риска сопутствующего заболевания. Риск сопутствующего заболевания можно оценить по модели регрессии Кокса (модель пропорциональных рисков), или на основе логистической регрессии. Эти модели хорошо зарекомендовали себя, как для оценки финансовых, так и медицинских рисков.

Учитывая, что степень риска R_{ω_i} оценивается в краткосрочной перспективе, используем модель логистической регрессии:

$$R_{\omega_\ell}(k) = \frac{\exp(t)}{1 + \exp(t)}, \quad (3.1)$$

где $t = \beta_0 + \beta_1 y_1 + \beta_2 y_2 + \dots + \beta_n y_n$,

$y_1, \dots, y_i, \dots, y_n$ - факторы риска коморбидной патологии ω_ℓ ,

$\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_i, \dots, \beta_n$ - параметры модели, определяемые при обучении,

k – номер контрольной точки, в которой определен МР.

На рисунке 3.2 представлены диаграммы факторов риска для сопутствующих заболеваний ВБП [38], представленных на рисунке 3.1. Учитывая, что синергетический эффект коморбидности зависит не только от величины МР, но и от его динамики в процессе лечения основного заболевания, то в формулу (3.1) должны быть введены компоненты, отражающие динамику МР в процессе лечения, то есть формула (3.1) должна быть модифицирована таким образом, чтобы учесть динамические процессы, связанные с динамикой ФР не только ВБП, но и соответствующего сопутствующего заболевания. Если ограничиться двумя контрольными точками, то модель МР примет следующий вид:

$$\tilde{R}_{\omega_\ell}(k) = a_1 R_{\omega_\ell}(k) + a_2 (R_{\omega_\ell}(k) - R_{\omega_\ell}(k-1)), \quad (3.2)$$

где a_1 и a_2 – коэффициенты, определяемые в процессе настройки глобальной модели риска ВБП.

Основным вопросом при мониторинге степени тяжести ВБП в домашних условиях является вопрос госпитализации: лечить амбулаторно или переводить в стационар. Для определения степени тяжести ВБП широко используют шкалы медицинского риска (МР). Наиболее изученные шкалы для определения степени тяжести пневмонии (PSI и CURB-65) [93, 95].

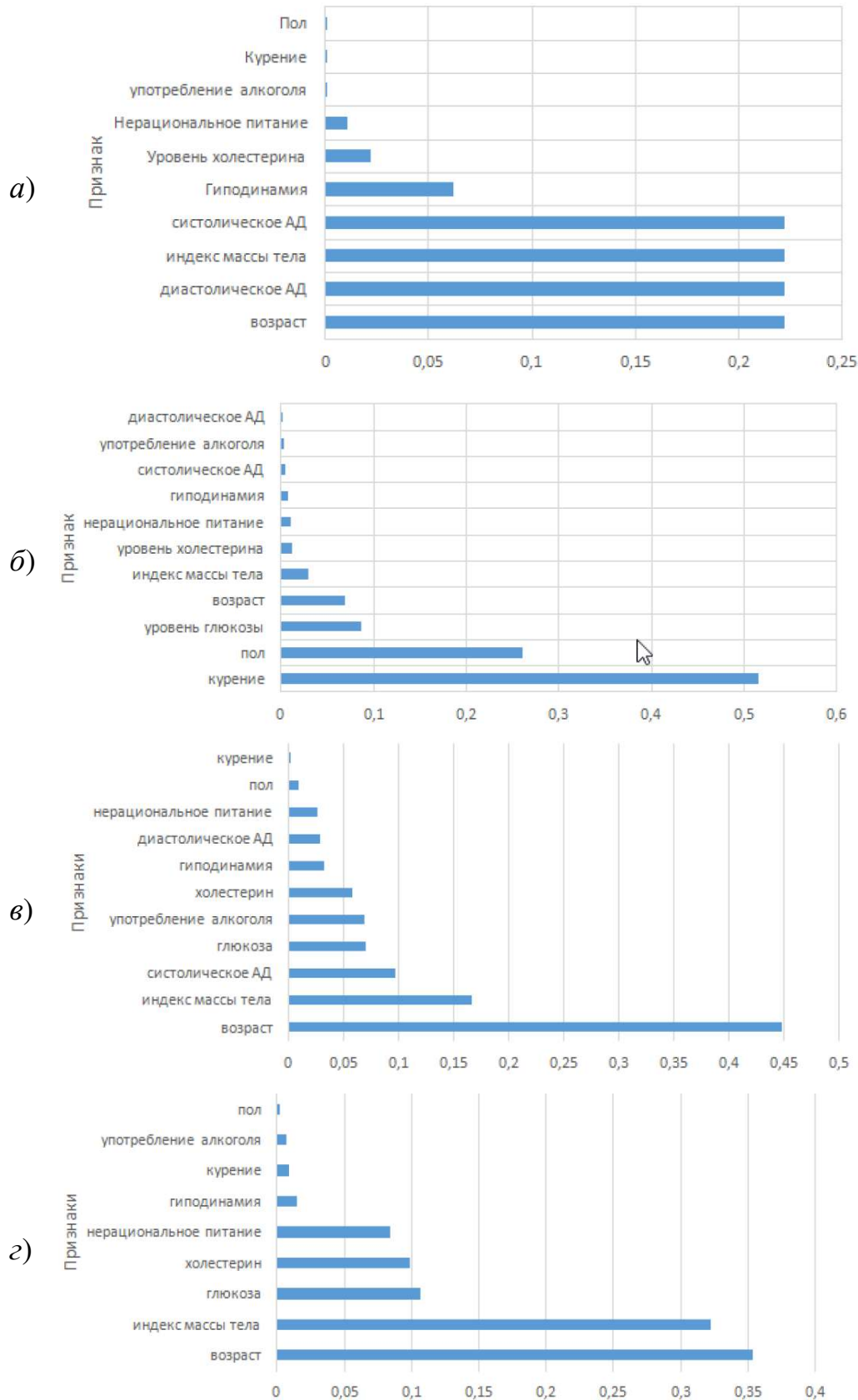


Рисунок 3.2 – Диаграммы факторов риска коморбидных заболеваний: *а*- сахарного диабета, *б* - хронической обструктивной болезни легких, *в* – ишемической болезни сердца, *г* - артериальной гипертензии

Эти шкалы имеют низкую чувствительность и специфичность, а также требуют использование ряда биохимических показателей, которые рутинно определяются не во всех медицинских организациях страны, поэтому они не могут превзойти клиническое решение при выборе места лечения больного.

Шкалы МР ВБП весьма разнообразны по выбору ФР и не во всех из них учитывается коморбидность заболеваний, порождающая синергетический эффект неблагоприятных исходов [93, 98]. Это объясняет низкую популярность прогностических шкал для определения степени тяжести ВБП [67, 107].

3.2 Гибридная нейронная сеть для оценки степени тяжести и мониторинга эффективности лечения внебольничной пневмонии

Для реализации диагностических модулей мониторинга эффективности лечения используются многоагентные структуры, каждый автономный интеллектуальный агент (АИА) которой работает со своим признаковым пространством, формируемым по исследованиям «своего» показателя, селектируемого по времени и/или по возмущающему воздействию. Так как объем данных невелик, то для построения АИА используем вероятностные нейронные сети (PNN) [83, 103]. Агрегацию решений АИА осуществляет мета-классификатор, построенный на основе нечеткой нейронной сети (FNN) [10, 48, 82, 87, 91].

Для повышения надежности мониторинга динамики заболевания по результатам его лечения желательно учитывать кроме результатов лабораторного анализа результаты других диагностических исследований. Эти диагностические результаты необходимо интегрировать в мета-классификаторе. Поэтому в задачу мета-классификатора входит интеграция накопленного практического опыта диагностики патологии по информации, получаемой посредством формирователей пространств ИП, включенных в многоагентную систему классификации.

Использование одной многослойной НС для классификации таких данных сложно в связи с тем, что дополнительное обучение многослойной сети в некоторой области признакового пространства, приводит к потере обученного состояния в другой рабочей области. Поэтому используем нейронные сети со структурой PNN-FNN. Агрегация принимаемых решений по N группам пространства ИП осуществляется в слое FNN, который имеет структуру нечеткого модуля принятия решений [10, 89]. На рисунке 3.3 представлена упрощенная структура классификатора PNN-FNN с разделением пространства ИП на M сегментов.

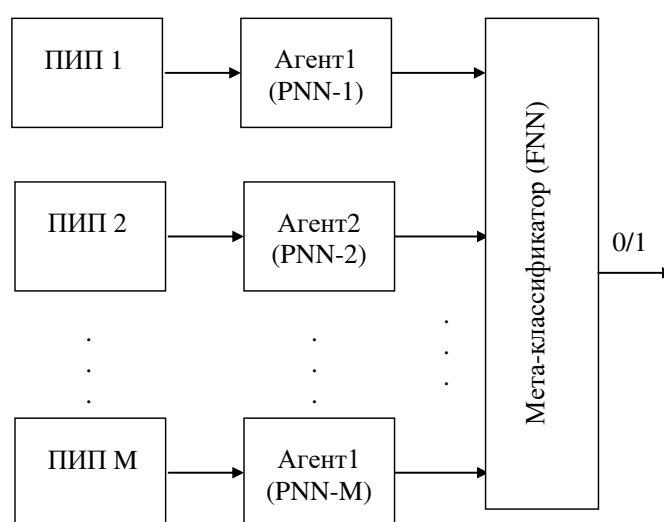


Рисунок 3.3 - Структура многоагентной системы классификации

Архитектура PNN построена по блочному принципу, в соответствии с которым каждый АИА является дихотомическим классификатором и относит неизвестный образец либо к «своему» классу ω_i , либо к классу «все остальное» $\bar{\omega}_i$. В НС имеется столько решающих блоков PNN, сколько пространств ИП используется при принятии решения по данному заболеванию, а на выходе каждого блока PNN будем иметь оценки функции распределения $P_{\omega_i}(X)$ и $P_{\bar{\omega}_i}(X)$, определенные согласно уравнению [48, 83, 87, 106]

$$P_{\omega_i}(X) = \sum_{\ell=1}^{\lambda} \exp\left(\frac{-\|X - X_{\ell}^i\|^2}{\sigma^2}\right), \quad (3.3)$$

где X неизвестный образец, λ – число образцов-примеров в дата сет PNN, отнесенных экспертами к кластеру ω_i , σ – настраиваемый параметр.

Выходы блоков PNN_i показывают относительное расстояние (вероятность P_{ω_i}) до класса ω_i и относительное расстояние (вероятность $P_{\bar{\omega}_i}$) до класса $\bar{\omega}_i$ (в общем случае $P_{\omega_i} + P_{\bar{\omega}_i} \neq 1$). Если пространство ИП имеет M групп разнородных ИП, то модуль PNN-FNN, настроенный на выделение кластера ω_ℓ , имеет структуру, показанную на рисунке 3.4.

Представленная структура определяет кластер степени тяжести основного заболевания, то есть ВБП. Если выделяется L кластеров, то, соответственно, необходимо использовать L таких структур. Следовательно, для дифференцирования L состояний при лечении этого заболевания необходимо L сетевых структур PNN-FNN, которые имеют $2L$ выходов.

Агрегация $2L$ выходов PNN-FNN происходит с помощью еще одного макрослоя - FNN_ℓ^* (рисунок 3.5). В этом же макрослое учитывается влияние коморбидности на степень тяжести ВБП. Этот слой является моделью экспертной оценки результатов, получаемых в предыдущих слоях PNN-FNN, и состоит из L модулей FNN с одинаковой структурой, каждый из которых имеет два слоя.

Первый слой содержит два нейрона. В первом осуществляется вычисление уверенности нахождения патологии в кластере ω_ℓ , а во втором – уверенность нахождения заболевания в других кластерах $\bar{\omega}_i$. Схема соединения выходов структуры PNN-FNN и входов макрослоя FNN^* построена таким образом, чтобы нечеткая операция, которая осуществляется в нейронах первого слоя, была аналогична операции сложения вероятностей или алгебраического сложения, поэтому на нейроны первого слоя модулей макрослоя FNN^* поступают свидетельства, подтверждающие одно и то же событие: на первый нейрон поступает информация, подтверждающая нахождение пациента в кластере ω_ℓ , а на второй нейрон - подтверждающая его нахождение вне этого кластера $\bar{\omega}_\ell$.

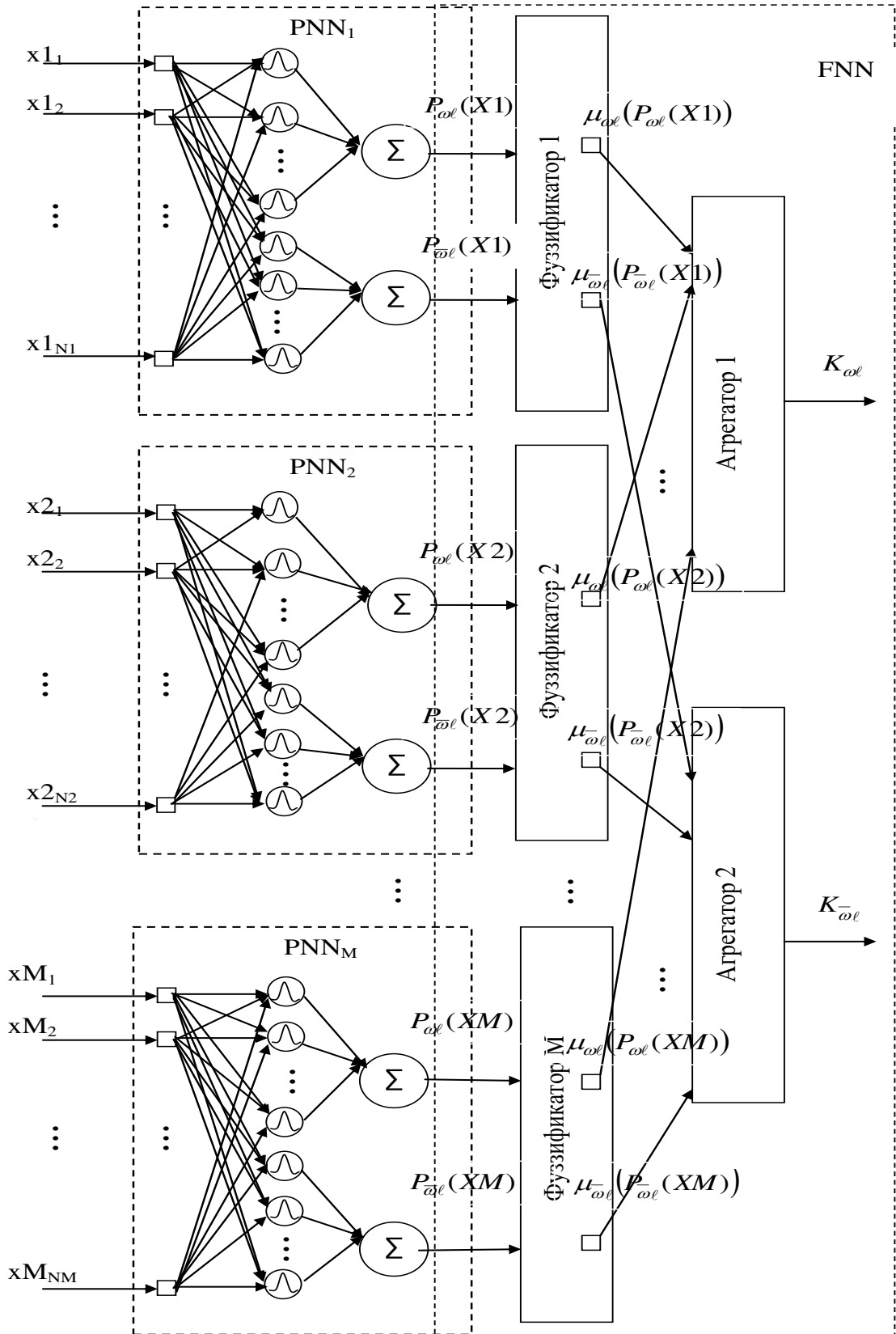


Рисунок 3.4 - Структура сети PNN-FNN для дифференцирования функционального состояния кластера ω_ℓ

Второй слой модуля макрослоя FNN* агрегирует нечеткую информацию предшествующего слоя и содержит один нейрон. Алгоритм операции, которая в нем реализуется, представлен на рисунке 3.6. Входными параметрами алгоритма являются операнды a , b , c и d . Операнды a и b – это выходы соответствующих нейронов первого слоя соответствующего модуля макрослоя FNN*. Эти операнды агрегируются в блоке 2 в соответствии с формулой

$$Cmb(a,b) = \frac{a - b}{1 - \min(a,b)}. \quad (3.4)$$

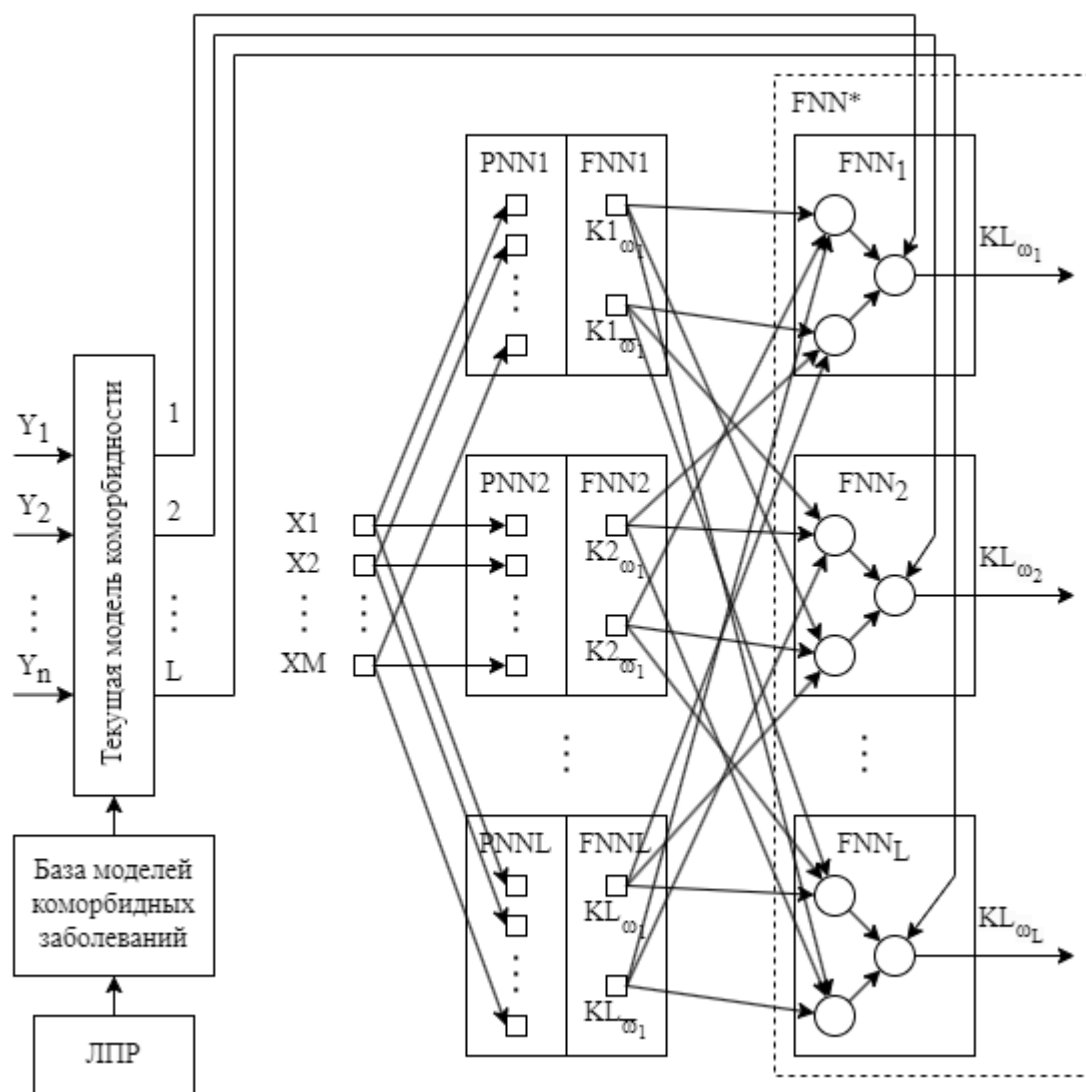


Рисунок 3.5 - Гибридная нейронная сеть PNN-FNN-FNN*

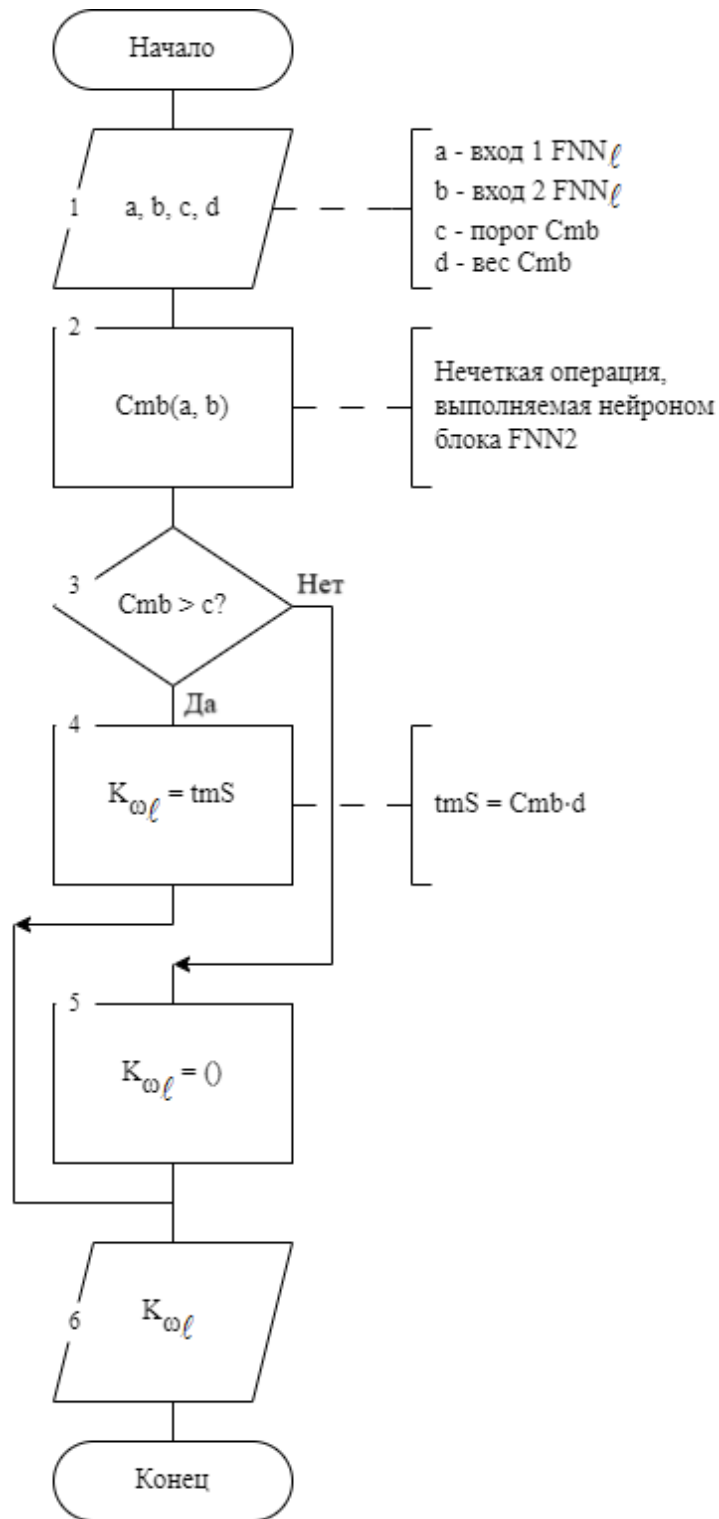


Рисунок 3.6 – Схема алгоритма нечеткой операции во втором слое блоков макрослоя FNN*

В блоке 3 выполняется сравнение величины cmb с пороговым значением c :

ЕСЛИ $Cmb \leq c$ ТО $K_{\omega_\ell} = 0$ (блок 5), ИНАЧЕ «выполняем блок 4», (3.5)

где K_{ω_ℓ} - уверенность нахождения пациента в кластере ω_ℓ .

Если результат вычисления cmb превысил порог, то в блоке 4 вычисляется коэффициент уверенности нахождения пациента в кластере В этом же блоке учитывается влияние коморбидности на степень тяжести ВБП посредством операции tms :

$$tms = Cmb \cdot d. \quad (3.6)$$

С этой целью для каждого коморбидного заболевания строится логистическая модель (3.1) или (3.2) по ФР, представленных диаграммами рисунок 3.2. В общем случае операнд d является вектором, число компонент которого определяется числом кластеров степени тяжести ВБП. В принципе, этих компонент может быть меньше и, в частном случае, d выродится в скаляр и на все модули макрослоя FNN* подается одинаковое число, учитывающее влияние коморбидности на кластер степени тяжести ВБП.

В итоге в слой FNN* интегрируется база моделей коморбидных заболеваний. Учитывая, что коморбидное заболевание известно априори, ЛППР всегда имеет возможность подключить к слою FNN* соответствующую модель коморбидного заболевания, которая формирует МР по данному заболеванию. В частном случае, на выходе модели только один выход, а не L , как показано на рисунке 3.5. Однако здесь необходимо учесть следующие обстоятельства. Выход текущей модели коморбидности может только увеличить риск ВБП, поэтому его значение подается на выходной нейрон модуля макрослоя слоя FNN*. Однако это значение необходимо «взвесить» по степени МР основного заболевания, то есть ВБП. Весовые коэффициенты w_1, w_2, \dots, w_L при этом определяются либо при обучении гибридной НС, либо задаются экспертами. Таким образом, выходной слой модулей макрослоя FNN* может быть реализован как посредством обучаемой НС, так и используя нечеткую НС согласно алгоритму рисунок 3.6.

3.3 Нейронечеткий классификатор для оценки степени тяжести пневмонии

В настоящий момент существует целый ряд диагностических приёмов, позволяющих разделить все ВБН на две категории — тяжёлые и нетяжёлые. Чаще всего для принятия такого решения используют две шкалы: шкала CURB-65 и шкала CRB-65. Однако это балльные интервальные шкалы, решения по которым носит консультативный характер, и которые требуют для повышения надежности их прогноза размытие точечной балльной оценки по интервальной шкале. Поэтому за основу такой шкалы возьмем структуру многоагентного иерархического классификатора, которая описана в [10]. Основная идея построения этого классификатора заключается в сегментировании ФР на относительно независимые подмножества с привязкой каждого такого подмножества к автономному интеллектуальному агенту (АИА). ФР для оценки степени тяжести пневмонии разделим на пять сегментов: данные физикального обследования, лабораторные данные, рентгенологические данные, сопутствующие состояния (коморбидность) и социальные условия. В каждом сегменте для классификации данных используем АИА. Для агрегирования решений АИА используется мета-классификатор, который выносит окончательное решение по уровню МР.

Для построения многоагентной системы классификации используют формальные методы, среди которых одними из наиболее популярных являются НС. НС – это обучаемые классификаторы, способные обобщать данные, но не дающие представление о сущности процесса классификации и процесса обучения, что вызывает ряд проблем, связанных с оптимальным объемом обучающей выборки и исключения локальных экстремумов при обучении. Поэтому специалисты обращают внимание на системы нечеткого логического вывода (СНЛВ), которые позволяют объяснить получаемый с их помощью результат, и тем самым подключают априорный опыт врачей-экспертов к процессу классификации. Однако они не имеют возможности обучаться и обобщать накопленные знания. От

перечисленных недостатков пытаются избавиться на основе нейронечетких классификаторов (ННК), которые имеют возможность использовать лингвистические данные, приобретать новые знания, обучаться, выполнять классификацию данных и объяснить полученный результат [27].

Учитывая, что шкалы тяжести пневмонии весьма неоднозначны и в том виде, в котором они представлены, имеют недостаточно доверия по принятии решений на основе их выводов, структурно-функциональную модель ННК будем формировать на основе СНЛВ на нижнем иерархическом уровне и с НС на верхнем иерархическом уровне. Таким образом, с учетом этих соображений, структурная схема ННК риска пневмонии примет вид, представленный на рисунке 3.7.

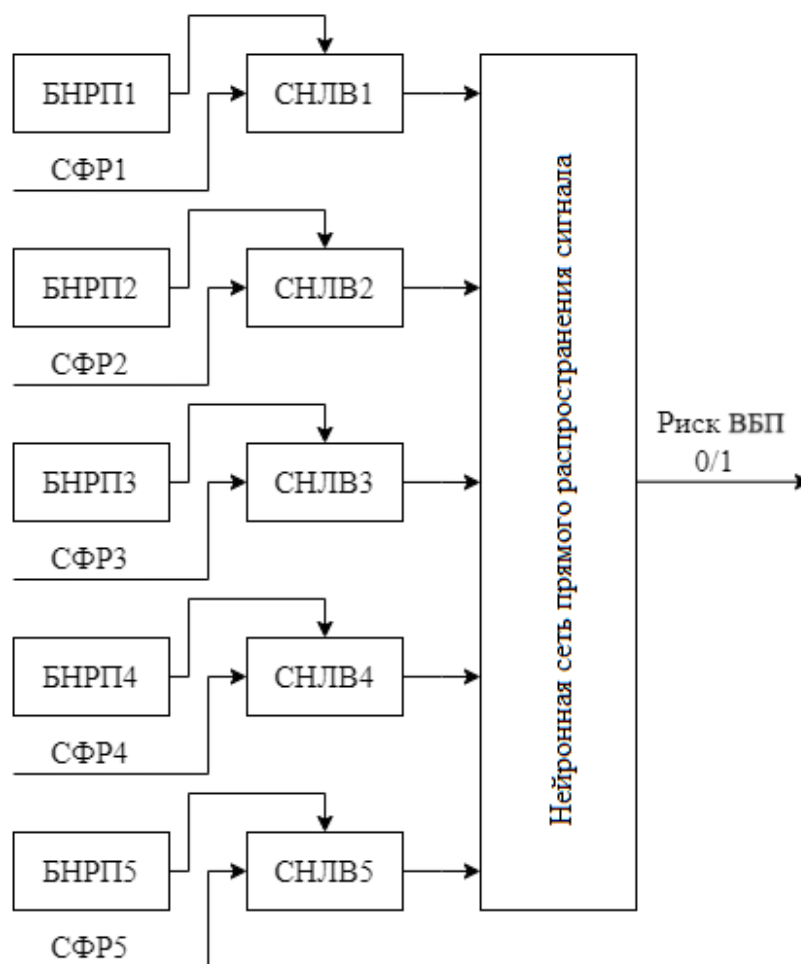


Рисунок 3.7 – Нейронечеткий классификатор риска внебольничной пневмонии

В структуру ННК, представленную на рисунке 3.8, входят пять сегментов факторов риска (СФР), каждому из которых сопоставляется СНЛВ, включающая типовые структурно-функциональные элементы: фаззификатор, агрегирования подусловий, активации подзаклучений, аккумулярование заключений и дефаззификации. Каждой СНЛВ соответствует своя база нечетких решающих правил. При этом в качестве СФР можно использовать определенную шкалу риска ВБП. Проиллюстрируем создание ННК на примере шкалы риска ВБП CRB–65, которая оценивает риск ВБП по четырех балльной шкале и предлагает анализ четырех признаков:

x_1 - нарушение сознания, обусловленное пневмонией;

x_2 - тахипноэ ≥ 30 в минуту;

x_3 - снижение систолического артериального давления (АД) < 90 мм рт. ст. или диастолического АД ≤ 60 мм рт. ст.;

x_4 - возраст пациента ≥ 65 лет.

Наличие каждого признака оценивается в 1 балл:

- 0 баллов – амбулаторное лечение;
- 1–2 балла – наблюдение и оценка в стационаре;
- 3–4 баллов – неотложная госпитализация [81].

Эта шкала является одной из моделей СФР ВБП, который может использоваться как автономно, так и в совокупности с другими СФР ВБП. При этом метаклассификатор должен быть построен таким образом, чтобы оставаться работоспособным в случае отсутствия доступа к одному из СФР совокупности.

За основу СНЛВ возьмем систему нейро-нечеткого вывода, основанную на алгоритме Мамдами или Ларсена [14]. Будем определять уверенность только в одном классе – «риск ВБП». Согласно шкале CRB–65 риск ВБП зависит от числа ФР, установленных у пациента. Так как ФР четыре, то число их у пациента может быть ноль, один, два, три или четыре. Следовательно, первые четыре нечетких решающих правила (НРП) для определения лингвистической переменной y =«риск ВБП» можем записать следующим образом:

$$\text{ЕСЛИ } x_i \text{ ТО } y=\text{«низкий»}. \quad (3.3)$$

Следующие шесть нечетких решающих правил запишутся так:

$$\text{ЕСЛИ } (x_i \text{ И } x_j) \text{ ТО } y=\text{«средний»}, \quad (3.4)$$

где $i \neq j$.

Следующие четыре нечетких решающих правил запишутся так:

$$\text{ЕСЛИ } (x_i \text{ И } x_j \text{ И } x_q) \text{ ТО } y=\text{«высокий»}, \quad (3.5)$$

где $i \neq j \neq q$.

И, наконец, последнее нечеткое решающее правило:

$$\text{ЕСЛИ } (x_1 \text{ И } x_2 \text{ И } x_3 \text{ И } x_4) \text{ ТО } y=\text{«высокий»}. \quad (3.6)$$

Так как при срабатывании НРП (3.4) срабатывают решающие правила (3.3), а при срабатывании решающих правил (3.5) срабатывают решающие правила (3.3) и (3.4) и т.д., то необходимо иметь ввиду, что по мере увеличения в антецеденте нечетких продукций (3.3)...(3.6) количества ФР, его вес должен увеличиваться по отношению к тем антецедентам, в которых число ФР меньше. Учтем это в консеквентах путем умножения их на коэффициенты $c_1=1$, $c_2=2$, $c_3=3$, $c_4=4$, в соответствии с номерами НРП.

Структура модуля НК, построенного на основе NFN, представлена на рисунке 3.8 [14]. За ее основу взята пятислойная модель нечеткого логического вывода Мамдани-Ларсена. Нулевой слой содержит пять входных переменных. Причем входная переменная «артериальное давление» (x_3) структурирована на две переменные, но, учитывая, что их влияние на риск ВБП эквивалентно, они объединяются в фаззификаторе второго слоя по нечеткому ИЛИ.

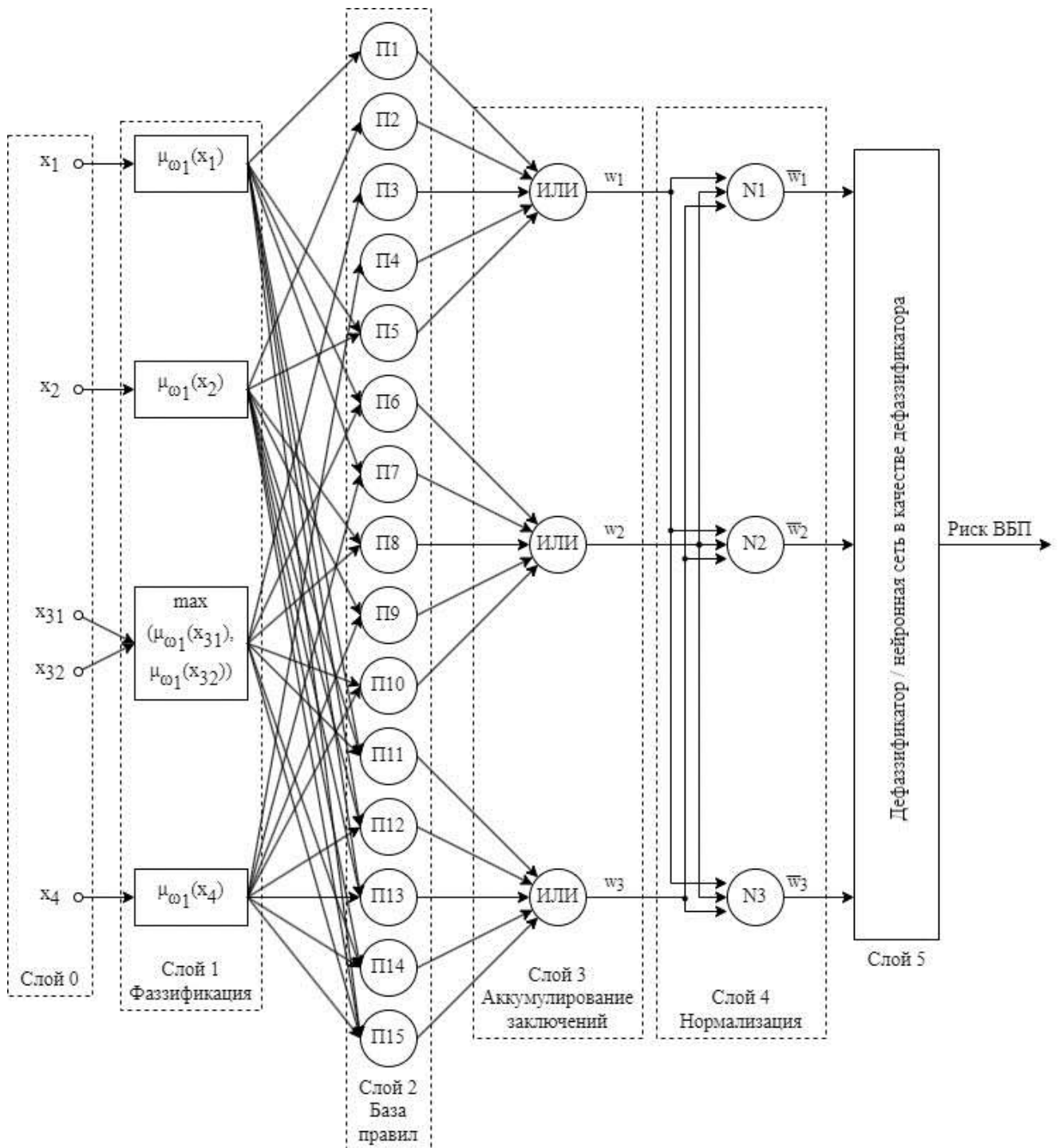


Рисунок 3.8 – Структурная схема нейронечеткой сети для классификации риска внебольничной пневмонии

В фаззификаторе первого слоя каждой входной переменной (ФР) соответствует только одна одноместная функция принадлежности (ФП), за

исключением x_3 , по причине, указанной выше. Пример одноместной ФП для ФР x_4 «возраст» представлен на рисунке 3.9.

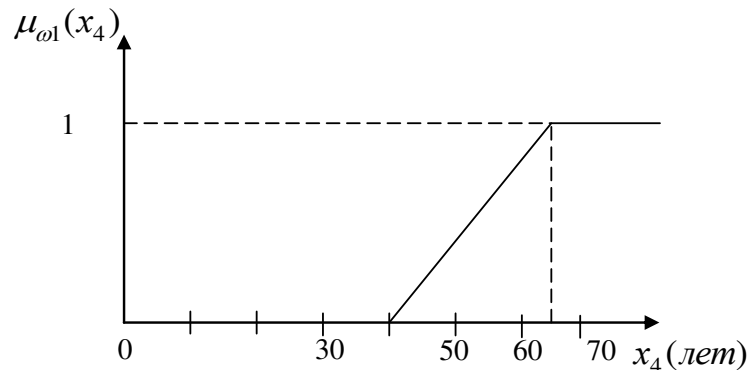


Рисунок 3.9 - График функции принадлежности $\mu_{\omega_1}(x_4)$ с базовой переменной x_4 «возраст»

ФП $\mu_{\omega_1}(x_4)$ показывает степень уверенности вклада ФР «возраст» в риск ВБП. Здесь необходимо отметить, что ФР на входе NFN являются четкими числами, за исключением ФР «нарушение сознания». Этот ФР является лингвистической переменной, которая характеризует сознание от ясного до коматозного. На этом интервале построим функцию принадлежности по базовой переменной x_1 - нарушение сознания, которая принимает значения от нуля до единицы, определяемые для пациента на экспертном уровне или с помощью тестирования. Выходная переменная NFN является лингвистической переменной, которая имеет следующие термы: «низкий риск», «средний риск», «высокий риск». На рисунке 3.10 представлены ФП, соответствующие этим термам.

Второй слой NFN является слой НРП, которые представлены выражениями (3.3)...(3.6). После вычисления их антецедентов вычисляются их консеквенты, которые аккумулируются в третьем слое согласно термам риска ВБП. Каждый узел в слое 3 вычисляет максимальное значение в аккумулируемой группе НРП. Учитывая, что под заключения решающих правил умножаются на элементы множества S , которые больше или равны единицы, выходы w_i слоя 3 могут

превосходить значения единицы, поэтому для нормализации степени истинности они преобразуются в слое 4 согласно формуле

$$\bar{w}_i = \frac{w_i}{\sum_{i=1}^4 w_i}. \quad (3.7)$$

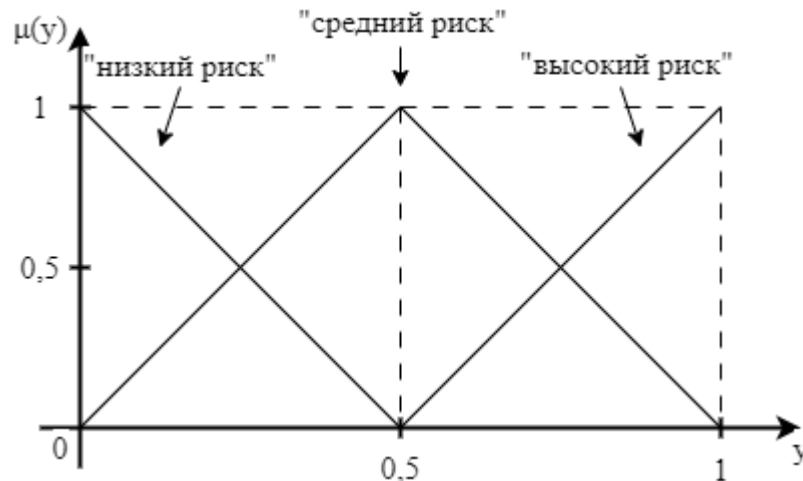


Рисунок 3.10 - Графики функций принадлежности термов выходной переменной $y = \text{«Риск ВВП»}$

Деффагификация осуществляется по методу центра тяжести или в качестве деффагификатора используется обучаемая НС прямого распространения сигнала [14, 28, 27].

Основным узлом ННК (рисунок 3.7) является СНЛВ. Для настройки параметров СНЛВ используем графические средства программного пакета FUZZY LOGIC TOOLBOX [39, 43, 53]. При запуске Fuzzy Logic Toolbox открывается окно FIS Properties, в котором представлена информация о названии системы (FIS Name), информации о типе системы (FIS Type) – Мамдани или Сугено, методах «И», «ИЛИ» и деффагификации. Также в данном окне производится ввод переменных (входных и выходных) для системы (рисунок 3.11).

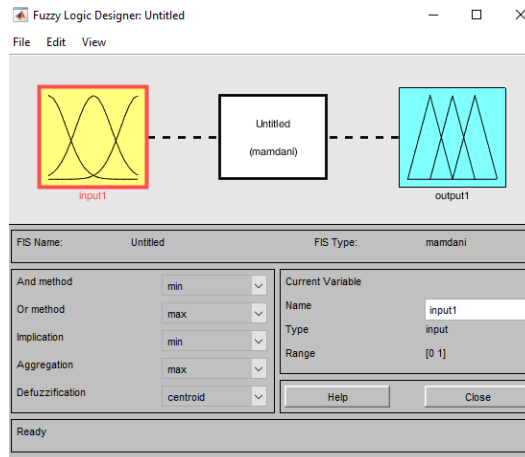


Рисунок 3.11 – Окно редактирования системы Fuzzy Logic Toolbox

В данном случае мы вводим пять переменных: состояние сознания (MindCondition), частота дыхания (BreathRate), САД (SAP), ДАД (DAP), возраст (Age). На выходе системы имеем риск патологии (PathologyRisk) (рисунок 3.12).

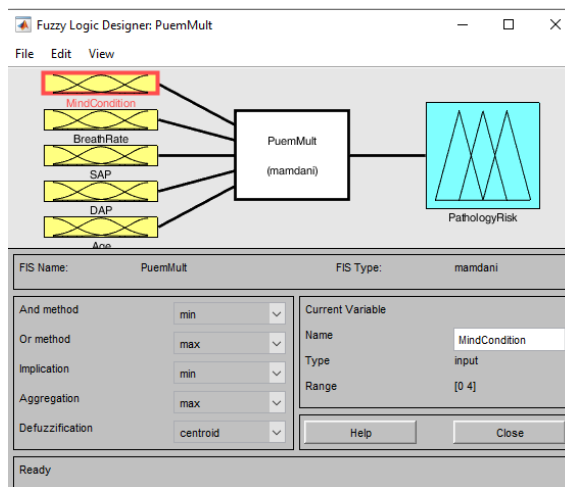


Рисунок 3.12 – Окно редактирования системы Fuzzy Logic Toolbox с введенными переменными

Для каждой переменной определим набор термов в редакторе функций принадлежности. Например, в состоянии сознания присутствуют 5 термов: «Ясное», «Спутанное», «Ступор», «Сопор», «Кома». Для каждого из них

определим функцию принадлежности: введем имя термина и определим форму функции (в данном случае треугольную или trimf) (рисунок 3.13).

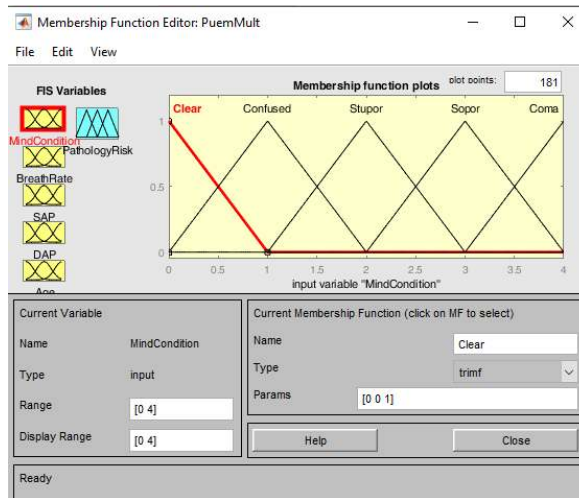


Рисунок 3.13 – Окно редактирования функций принадлежности

Описав таким образом переменные перейдем к вводу правил системы в редакторе правил. Для создания правила выберем значения переменных (водных и выходной) и нажмем кнопку Add rule. Кнопка Change rule позволяет переписывать уже существующие правила. Также есть возможность изменить вес правил, регулируя их влияние на выход системы (рисунок 3.14).

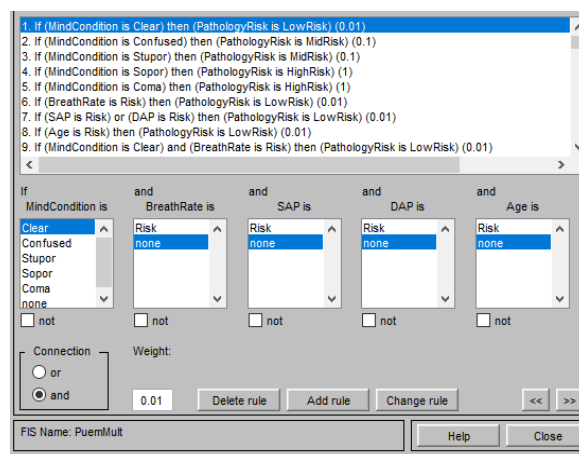


Рисунок 3.14 – Окно редактирования правил

Выбрав в меню View пункт Rules, мы можем зайти в режим просмотра правил. В данном режиме можно оценить работоспособность системы, изменяя входные параметры и оценивая влияние тех или иных правил на результат работы системы (рисунок 3.15).

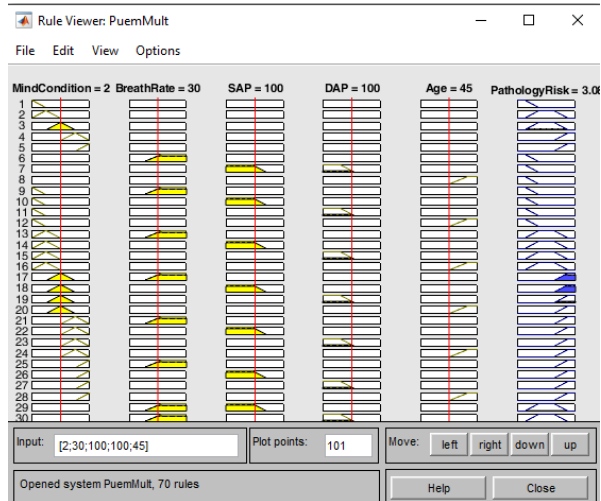


Рисунок 3.15 – Окно просмотра правил

Также режим просмотра позволяет построить поверхность, показывающие зависимость значения выхода системы от двух выбранных входных переменных при константных значениях оставшихся (рисунок 3.16).

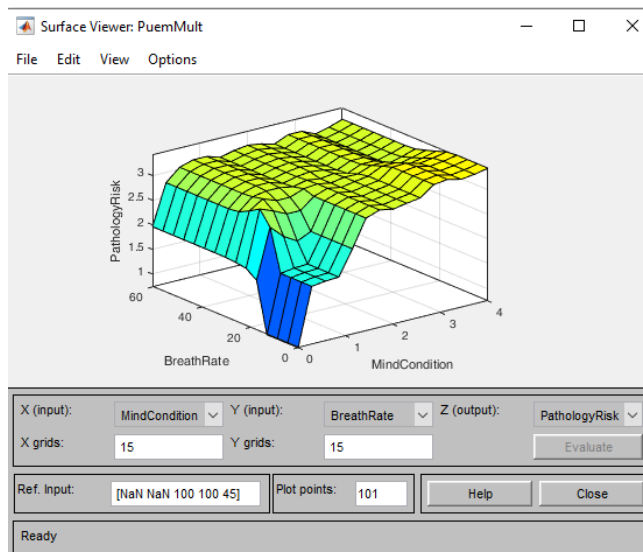


Рисунок 3.16 – Окно просмотра поверхностей

Таким образом, на выходе разработанной нейро-нечеткой сети появится соответствующий класс риска ВБП, выраженный числом, лежащим в диапазоне от нуля до единицы. После нормализации и фаззификации это число преобразуется в три нечетких числа, которые используются в качестве дескрипторов для нейронных сетей NET1, NET2, NET3.

3.4 Выводы третьего раздела

1. Выполнены анализ релевантных факторов риска на выживаемость больных ВБП и анализ факторов риска основных заболеваний сопутствующих ВБП, что позволило построить сегменты факторов риска для классификаторов риска ВБП.

2. Для оценки степени тяжести ВБП и определения эффективности ее плана лечения предложена гибридная нейронная сеть со структурой PNN-FNN-FNN*, в которой были использованы технологии вероятностных нейронных сетей и нечеткой логики принятия решений. Предложенная структура гибридной нейронной сети, использующей как вероятностные нейронные сети, так и нечеткой логики принятия решений содержит три макрослоя. Первый макрослой состоит из блоков вероятностных трехслойных нейронных сетей, число которых определяется числом сегментов, выделенных в пространстве ИП. Второй и третий макрослой состоит из двухслойных нечетких нейронных сетей. Модуль нечеткой нейронной сети со структурой FNN* является макрослоем блочного типа, каждый из блоков которого состоит из двух слоев, первый из которых предназначен для агрегации свидетельств за и против выбора данного кластера, а второй слой работает как байесовский классификатор.

3. Для контроля степени тяжести ВБП на основе интернет технологий разработан нейронечеткий классификатор, основанный на модели нечеткого

логического вывода Мамдани-Ларсена, отличающийся использованием макрослоев, основанных, как на нечетком логическом выводе, так и на моделях полносвязных нейронных сетей прямого распространения сигнала, и позволяющая позволяющий моделировать шкалы степени тяжести ВБП, осуществлять их агрегирование и классифицировать ВБП по классам степени тяжести.

4. В среде MATLAB разработан модуль *.fis, моделирующий шкалу степени тяжести пневмонии CURB-65 на основе нейронечеткой сети, построены функции принадлежности и сформированы правила нечеткой продукции для этого модуля.

4 Экспериментальные исследования элементов системы поддержки принятия врачебных решений при мониторинге состояния здоровья пациента

4.1 Система поддержки принятия врачебных решений при мониторинге пациентов, больных внебольничной пневмонией

При постановке диагноза ВБП лечащему врачу (ЛПР) необходимо принимать ряд решений, связанных с ведением больного ВБП. Одно из наиболее важных решений – решение вопроса о госпитализации больного. Для формализации этого решения предлагается ряд шкал оценки степени тяжести ВБП. Однако они либо включают множество ФР, которые трудно контролировать в процессе ведения больного, либо в шкалах риска слишком завышен вес ФР «возраст». Это приводит к переоценке степени тяжести ВБП у лиц старшего возраста и недооценки степени тяжести у лиц молодого возраста, что может привести к катастрофическим последствиям. Кроме того, ни одна из известных шкал не учитывает динамику коморбидного заболевания, удовлетворяясь фиксированием его наличия.

В связи с вышеизложенным, выдвинем ряд требований, которым должна удовлетворять СППВР мониторинга степени тяжести ВБП:

- ФР ВБП должны быть сгруппированы по блокам таким образом, чтобы отсутствие некоторых ФР в том или ином блоке или полное отключение блока ФР не приводило к прекращению работы СППВР;

- в СППВР должна быть предусмотрена возможность как получения «сырых» данных из базы пациентов поликлиники, так и путем оперативной передачи данных о состоянии здоровья пациента самим пациентом или автоматически без его участия;

- в СППВР должен быть включен модуль контроля степени тяжести ВБП, основанный на одной из рабочих шкал риска ВБП, или на нескольких шкалах, с

комбинацией ФР или возможности выбора одной из рабочих шкал степени тяжести ВБП;

- в СППВР необходимо включить базу классификаторов степени тяжести коморбидных заболеваний с возможностью выбора ЛПР конкретного классификатора риска коморбидного заболевания;

- в СППВР необходимо включить модуль контроля эффективности лечения ВБП;

- учитывая, что для врача важен дифференциальный диагноз между вирусной инфекцией ВБП и бактериальной ВБП, так как ошибка приводит к необоснованному назначению антимикробных препаратов, в СППВР должен присутствовать модуль дифференциальной диагностики вирусной ВБП и бактериальной ВБП.

Структурная схема СППВР для мониторинга состояния здоровья пациентов, больных ВБП, представлена на рисунке 4.1. Ядром СППВР являются три модуля принятия решений. В первом модуле решается вопрос о целесообразности направления амбулаторного больного на стационарное лечение. Во втором модуле определяется эффективность плана лечения ВБП. В третьем модуле осуществляется дифференциальная диагностика ВБП. Модуль контроля степени тяжести ВБП работает совместно с модулем оценки риска коморбидного заболевания. ЛПР при необходимости может подключить этот модуль к модулю оценки степени тяжести ВБП, предварительно выбрав из базы классификаторов риска коморбидных заболеваний соответствующий классификатор медицинского риска.

Модуль контроля эффективности лечения ВБП работает согласно теоретическим положениям, разработанным во втором разделе настоящей диссертации. Согласно этим положениям, должны быть сформированы кластеры функционального состояния пациента в пространстве ФР заболевания, а модуль должен отслеживать движения контрольной точки в пространстве ФР.

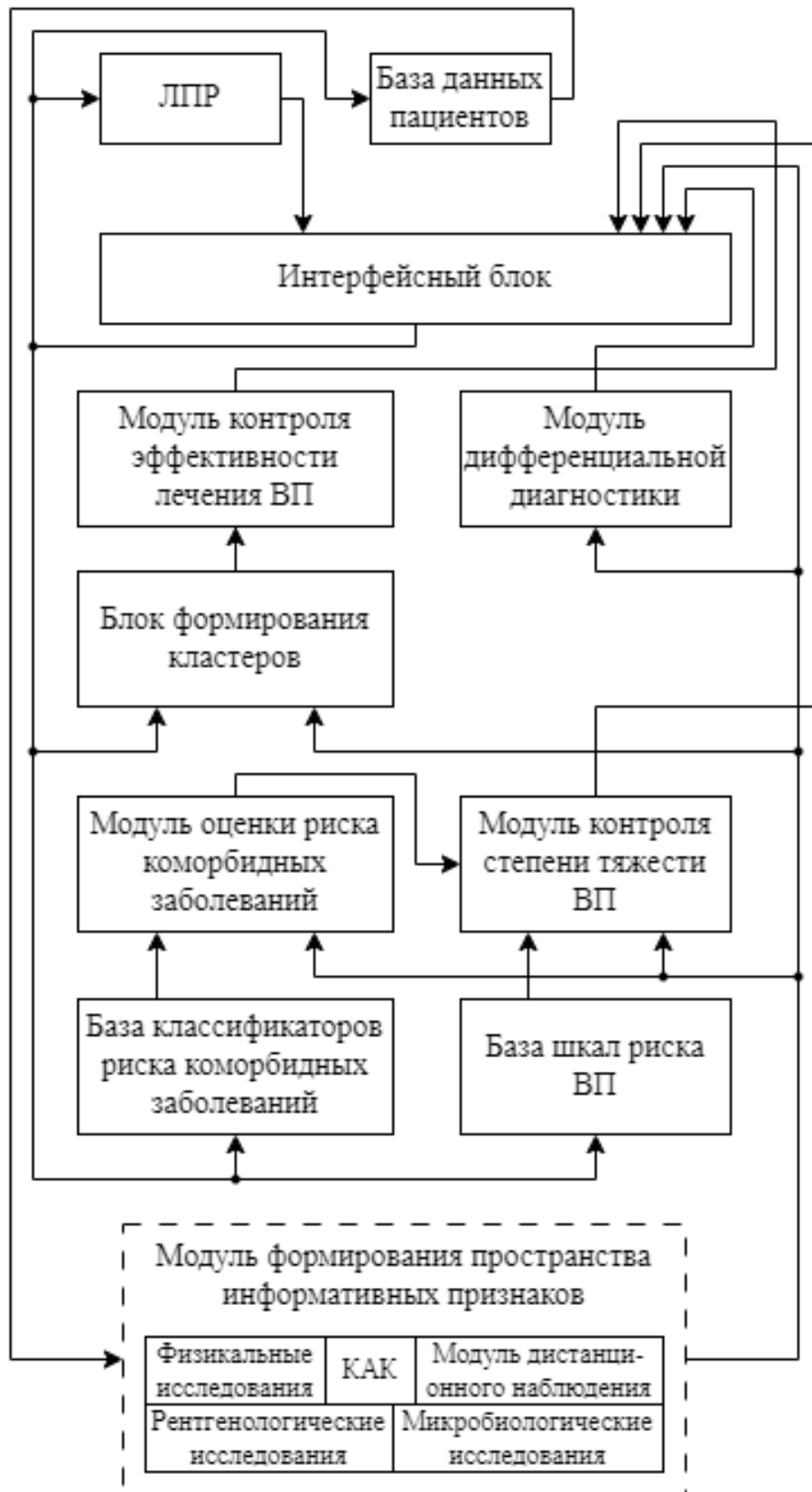


Рисунок 4.1- Структурная схема СППВР для мониторинга состояния здоровья пациентов, больных внебольничной пневмонией

Так как кластерное пространство может быть построено с использованием различных групп ИП или ФР, то способы отслеживания движения контрольной точки в кластерном пространстве могут быть различны. Поэтому СППВР предоставляет ЛПР выбор пространства факторов, в котором осуществляется отслеживание контрольной точки. Полагается, что кластерные пространства по соответствующим группам ФР или ИП уже построены и метрики в них определены.

4.2 Исследование эффективности мониторинга степени тяжести внебольничной пневмонии на основе нейронечетких моделей классификаторов

Для экспериментального исследования показателей качества классификации риска ВБП на основе нейронечеткой модели был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов лечебных учреждений г. Курска с диагнозом «внебольничная пневмония». Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Excel». Анализировались обезличенные медицинские данные, информированное добровольное согласие пациентов не требовалось.

Проведен анализ 918 историй болезней пациентов, поступивших на лечение в ОРИТ в разные годы наблюдения. Частота встречаемости сочетанного течения ИБС и ВБП колебалась от 9% до 17%. За 4 года (с 2015 по 2019 гг.) этот показатель составил 12,0%. На основе проведенных исследований историй болезней была сформирована экспериментальная группа в количестве 300 пациентов больных ВБП различной степени тяжести. В нее было включено 72 тяжелых больных и 128 больных с легкой и средней тяжестью пневмонии, а также 100 коморбидных больных и с различным риском осложнения ИБС включая и послеинфарктных больных. Демографические показатели пациентов, включенных в эту экспериментальную группу представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Характеристики пациентов в экспериментальной группе

№№ п/п	Показатели	Нетяжелая	Средняя	Тяжелая
1	Количество больных ВБП абс. (%)	128 (64)	100 (33)	72 (36)
2	Количество больных с коморбидным (ИБС) заболеванием абс. (%)	34 (26,5)	28 (38)	18 (25)
3	Возраст, лет. Ме [Q25-Q75]	52 [36-68]	58 [38-72]	55 [41-76]
4	Доля мужчин, %	55	60	62
5	Доля женщин, %	45	40	38

В таблице 4.2 приведены показатели, на основе которых определялась степень тяжести пневмонии на экспертном уровне.

Таблица 4.2 - Основные медико-биологических показателей для экспертной оценки степени тяжести внебольничной пневмонии

Основные признаки	Степень тяжести внутрибольничной пневмонии		
	Легкая ω_3	Средняя ω_2	Тяжелая ω_1
1	2	3	4
Температура, °С	До 38	38-39	Выше 39
Число дыханий в мин.	До 25	25-30 в мин	Выше 30 в мин
Интоксикация	Отсутствует	Умеренная	Резко выражена
Частота сердечных сокращений в мин.	До 90 в минуту	90-100	Выше 100
Артериальное давление	В пределах нормы	Тенденция к гипертонии	Диастолическое АД ниже 60 мм рт. ст.

Продолжение таблицы 4.2

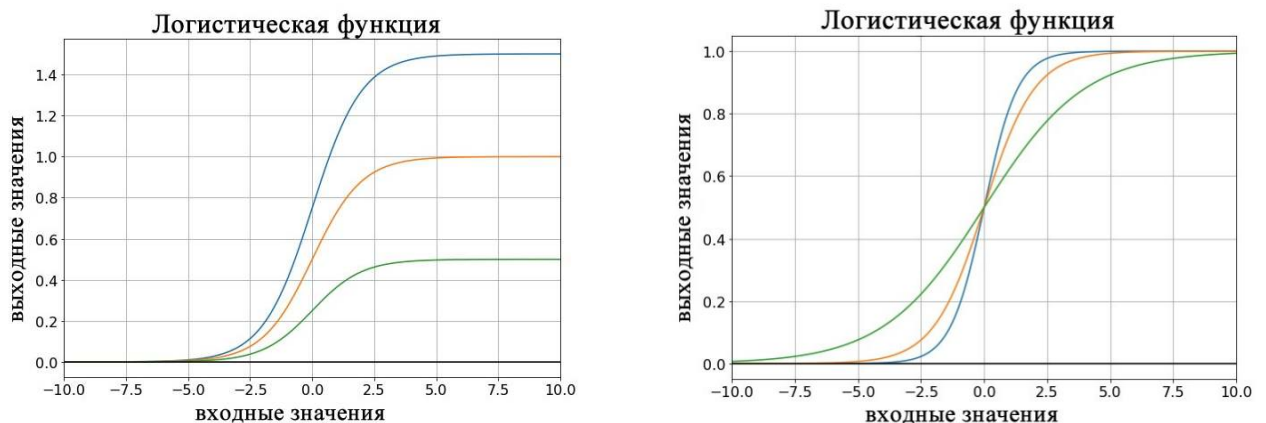
1	2	3	4
Цианоз	Отсутствует	Умеренный	Четко выражен
Наличие и характер осложнений	Отсутствуют	Плеврит с небольшим количеством жидкости	Эмпиема, абсцедирование, инфекционно-токсический шок
Периферическая кровь	Умеренный лейкоцитоз	Лейкоцитоз со сдвигом влево до юных форм	Лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, анемия
Некоторые биохимические показатели крови	СРБ++, фибриноген до 5 г/л	Фибриноген ниже 35 г/л, СРБ+++	Фибриноген выше 10 г/л, альбумин ниже 35 г/л, мочевины выше 7 ммоль/л, СРБ+++
Декомпенсация сопутствующих заболеваний	Отсутствует	Возможно обострение бронхиальной астмы, ИБС, психических заболеваний	Часто (усиление сердечной недостаточности, аритмии, декомпенсации сахарного диабета и др.)
Переносимость лечения и эффективность	Хорошая, быстрый эффект	Возможны аллергические и токсические реакции	Часто побочные реакции (до 15%), более поздний эффект

ННК был собран по структурной схеме рисунок 3.7. В качестве СФР использовались шкала CRB-65 и шкала PSI [110]. Согласно таблице 1.3, шкала PSI включает физикальные признаки и лабораторные признаки. Так как веса этих групп признаков дифференцированы, то это позволило сформировать БНПП для каждой из этих групп. Таким образом, в первом макрослое ННК использовались три СНЛВ, которые были созданы средствами MATLAB.

Для оценки эффективности полученных результатов использовался ROC-анализ, который показывает зависимость диагностической чувствительности (ДЧ) от диагностической специфичности (ДС) – зависимость ошибок первого рода от числа ошибок второго рода. Принцип ROC-анализа проиллюстрируем на разделении двух классов – класс ω_1 и класс ω_0 ($\{\omega_2 \cup \omega_3\}$). Таким образом, все пациенты делятся на тяжелых – класс ω_1 – нужна госпитализация, и класс ω_0 – допускается амбулаторное лечение. ROC-кривая была получена путем регулировки наклона функции активации в выходном слое агрегирующей НС в MATLAB. В качестве функции активации была использована сигмоидная функция активации

$$f(x) = \frac{L}{1 + \exp(-kx)}. \quad (4.1)$$

Константа L определяет значение максимума кривой, а константа k влияет на крутизну перехода. Для изменения параметров функций активации в MATLAB была написана пользовательская функция активации, и в файле `apply.m` в папке '+tansig' были внесены соответствующие изменения. На графике рисунка 4.2 приведены примеры логистических функций для разных значений L и разных значений k , используемые для построения ROC-кривой.



Рисунка 4.2 - Логистические функции для разных значений L (слева) и разных значений k (справа)

Выбор оптимального значения параметров логистической функции (4.1) иллюстрирует рисунок 4.3.

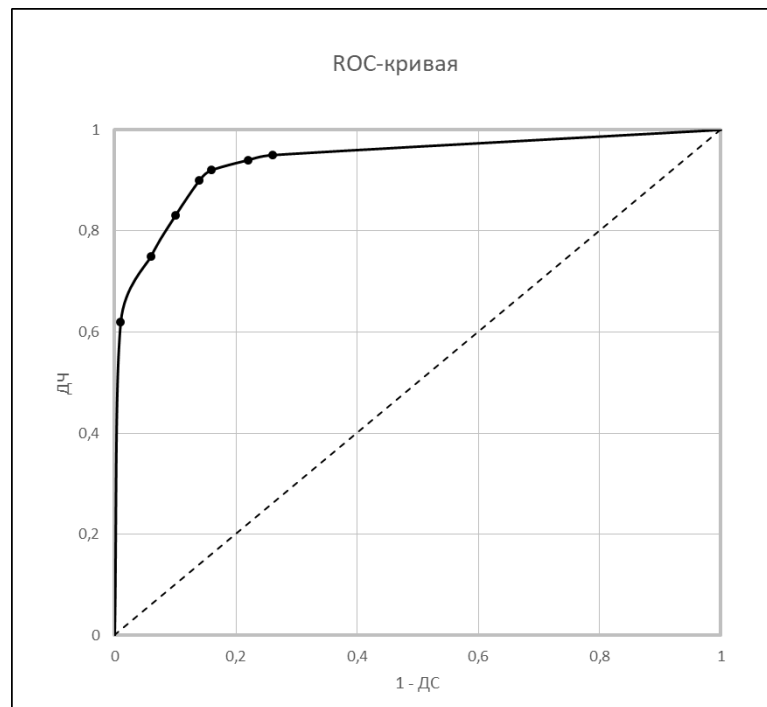


Рисунок 4.3 – ROC – кривая полученной модели нейронечеткого классификатора степени тяжести внебольничной пневмонии

По результатам ROC - анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,88 ($p < 0,001$). ДЧ и ДС полученной модели равны 70% и 86%, соответственно. В таблице 4.3 приведены показатели качества классификации NFN риска ВБП на контрольной выборке. Показатели сопоставляются с аналогичными результатами, полученными на известных моделях классификации степени тяжести ВБП.

Таблица 4.3 – Показатели качества классификации степени тяжести пневмонии на контрольной выборке различными моделями классификаторов

Обследуемые	Модель NFN			Регрессионная модель [67]		
	ДЧ	ДС	ДЭ	ДЧ	ДС	ДЭ
$n_{\omega_1} = 50$	70%	86%	78%	82%	75%	78%
$n_{\omega_0} = 90$	86%	70%		75%	82%	

В качестве прототипа для NFN была выбрана регрессионная модель [67, 76]. Модель включает два уравнения многомерной линейной регрессии:

$$Y_2 = -46,7 + 5,9x_1 + 2,2x_2 + 18,0x_3 + 3,8x_4 + 1,8x_5 + 4,1x_6 + 6,5x_7 + 2,4x_8 + 2,1x_9 + 2,3x_{10};$$

$$Y_1 = -46,1 + 6,8x_1 + 3,3x_2 + 19,2x_3 + 1,5x_4 + 1,4x_5 + 3,7x_6 + 7,3x_7 + 2,0x_8 + 1,7x_9 + 1,7x_{10},$$

где Y – условный код заболевания (1 – нетяжелая, 2 – тяжелая пневмония); x_1 – начало заболевания (1 – острое, 2 – постепенное); x_2 – наличие дыхательной недостаточности (1 – I степени, 2 – II степени, 3 – III степени, VI – нет); x_3 – наличие гипотонии при поступлении (снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.) (1 – гипотония, 2 – нет гипотонии); x_4 – инфильтрация легких по данным рентгенографии (1 – усиление легочного рисунка, 2 – один сегмент, 3 – два сегмента, 4 – три и более, 5 – двустороннее поражение); x_5 – уровень общего белка в крови (1 – 68 г/л и более, 2 – от 68 до 65 г/л, 3 – менее 65 г/л); x_6 – уровень альбумина в крови (1 – 42 г/л и более, 2 – от 42 до 40 г/л, 3 – менее 40 г/л); x_7 – протромбиновый индекс (1 – 80 % и более, 2 – от 80 до 70 %, 3 – ниже 70 %); x_8 – уровень лейкоцитов крови (1 – до 10×10^9 /л, 2 – от 10 до 14×10^9 /л, 3 – более 14×10^9 /л); x_9 – уровень лимфоцитов (1 – от 19 % и выше, 2 – от 19 до 12 %, 3 – от 12 % и ниже); x_{10} – показатели С-реактивного протеина (1 – до 40 г/л, 2 – от 40 до 80 г/л, 3 – от 80 г/л и выше).

В ходе сравнительного анализа полученных данных было установлено, что оценки, полученные в ходе работы предложенного NFN в удовлетворительной степени соответствуют экспертным оценкам.

4.3 Исследование эффективности мониторинга степени тяжести внебольничной пневмонии с модулем мониторинга риска коморбидного заболевания

4.3.1 Модуль мониторинга риска ишемической болезни сердца

Показатель заболеваемости ВБП варьируется на уровне 10%, однако правильный диагноз устанавливается лишь в конце первой недели начала болезни. Это связано с наличием коморбидных заболеваний, которые имеют общие ФР и звенья патогенеза с ВБП. В частности, это относится к ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнению, инфаркту миокарда (ИМ). Для оценки качества метода и алгоритмов классификации риска осложнения ИБС нами в лечебных учреждениях города Курска в течение трех лет наблюдались больные с ИБС различного класса, в том числе впервые перенесшие ИМ. Выбор объема обучающей и контрольной выборок осуществлялся по рекомендациям [72]. Среди пациентов было 330 мужчин и 49 женщин, отобранным по критериям аналогичным тем, что были описаны в [29, 73, 101].

ИП развития риска ИБС были получены на основе анализа спектра параметров в экспериментальной выборке пациентов при поступлении и выписке из стационара. В практике определения риска ИБС используют различные наборы предикторов [72, 101]. В таблице 4.4 представлен сформированный нами вариант такого набора ИП, а также их градация.

Наибольшую прогностическую ценность (по Кульбаку) имеют ИП $x_{12}, x_{14}, \dots, x_{20}$. Данные признаки в совокупности с рядом других, обеспечивают достаточный для формирования практических заключений прогноз.

Таблица 4.4 – Информативные признаки риска ишемической болезни сердца

ИП	Наименование ИП	Подкатегория ИП	Наименование подкатегории ИП
1	2	3	4
x_1	возраст	-	-
x_2	половая принадлежность	0	Ж
		1	М
x_3	семейное положение	1	состоит в браке, психологический климат в семье благоприятный
		2	холост
		3	состоит в браке, психологический климат в семье неблагоприятный
x_4	наследственные факторы риска развития ИБС	0	в анамнезе ИБС присутствует
		1	в анамнезе ИБС отсутствует
x_5	сахарный диабет	0	нет
		1	да
x_6	ожирение	0	нет
		1	да
x_7	гиподинамия	0	нет
		1	да
x_8	курение	0	нет
		1	да
x_9	приём алкоголя	0	нет
		1	да

Продолжение таблицы 4.4

1	2	3	4
x_{10}	стрессовые ситуации	0	нет
		1	да
x_{11}	уровень содержания холестерина в крови	1	4,5-5ммоль/л
		2	>5ммоль/л
x_{12}	уровень артериального давления	1	соответствует возрастной норме
		2	выше нормы
		3	ниже нормы
x_{13}	сократительная функция миокарда	0	не нарушена
		1	нарушена
x_{14}	общая продолжительность ишемических изменений по ЭКГ	0	менее года
		1	больше года
x_{15}	смещение сегмента ST	0	ниже оси
		1	норма
		2	выше оси
x_{16}	частота сердечных сокращений	0	брадикардия
		1	норма
		2	тахикардия
x_{17}	количество аритмических эпизодов за сутки	-	-
x_{18}	перекисное окисление липидов (ПОЛ)	-	-
x_{19}	антиокислительная активность (АОА)	-	-

Для повышения точности прогнозирования развития риска ИБС на основе полученных экспертных заключений было принято решения ввести

дополнительный ИП – уровень психоэмоционального напряжения (ПЭН), ($x_{2l}=YH_l$). Уровень ПЭН определяется согласно методике, рассмотренной в [40].

Каждый пациент в экспериментальной группе наблюдался 24 месяца. Кумулятивная выживаемость в экспериментальной группе представлена на графике (рисунок 4.4). В качестве контрольной точки сердечно-сосудистого события выбрано событие «ИМ» или «Летальный исход». Для ранжирования риска ИБС пациентов экспериментальной группы по кластерам АП на графике кумулятивной выживаемости выбраны три диапазона: [0, 8 месяцев], [8 месяцев, 24 месяца] и [>24 месяцев]. На рисунке 4.5 представлено распределение этих кластеров в пространстве маркеров в среде «GuiGraf» [26, 27]. В качестве маркеров использовался индекс Gensini и баллы, полученные на шкале GRACE [93, 95, 97, 98, 99] (С1 – высокий риск, С2 – низкий риск, С3 – средний риск).

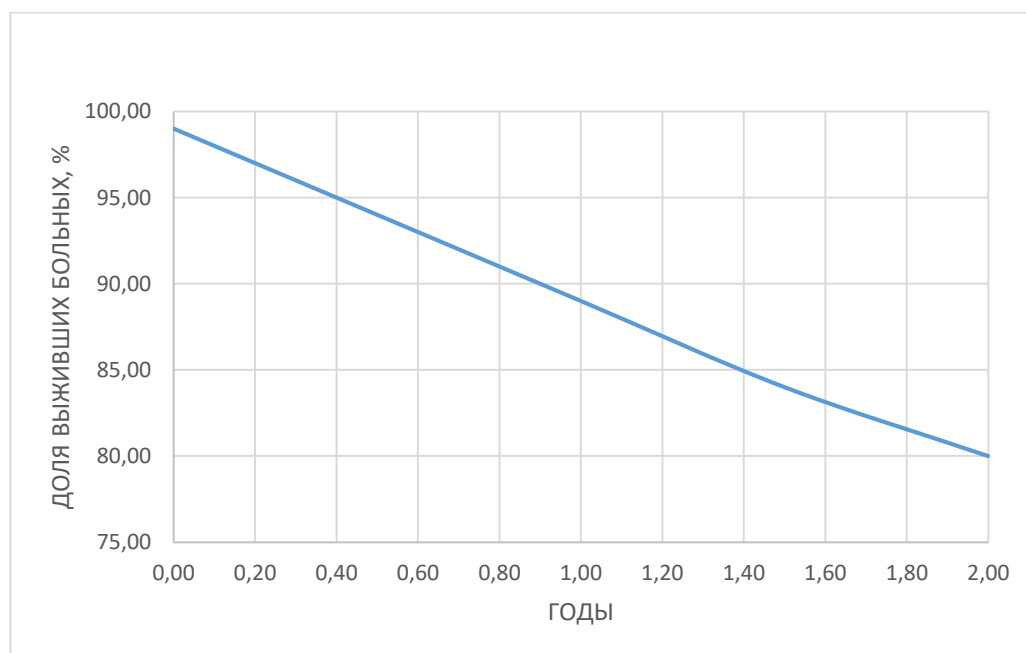


Рисунок 4.4 – Кумулятивная выживаемость в экспериментальной группе постинфарктных больных

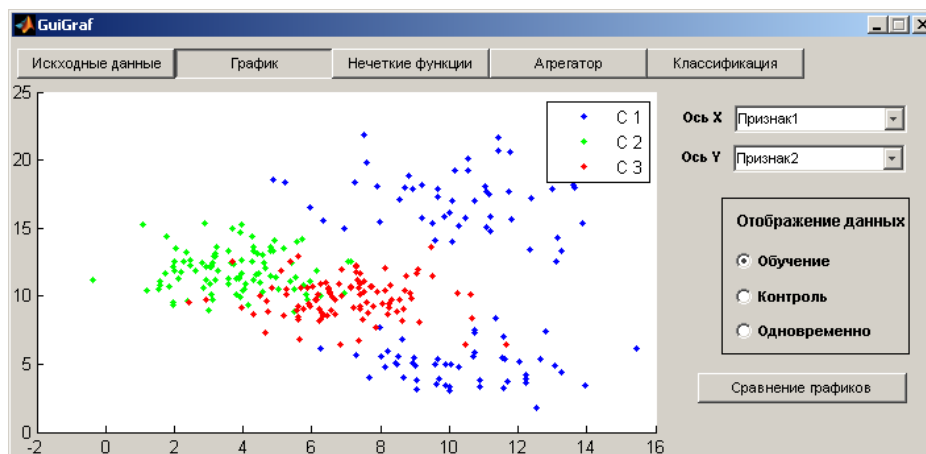


Рисунок 4.5 – Графический интерфейс модуля «GuiGraf» для отображения кластеров адаптационного потенциала, полученных по графику кумулятивной выживаемости в пространстве двух маркеров кардиологического риска

Гибридный классификатор (ГК) риска ИБС синтезируется лицом, принимающим решения (ЛПР), с помощью специализированных программных средств. На рисунке 4.6 представлен вариант ГК риска ИБС, построенного в соответствии со структурой набора ИП (таблица 4.5). Пространство ИП было разделено на группы, для двух из которых были синтезированы классификаторы с виртуальными потоками (ВП) [34, 35, 36, 37, 38, 39, 117].

В качестве особенности структуры ГК с ВП (рисунок 4.7) можно выделить то, что на входы нейронной сети поступают две группы ИП: x_i и \bar{x}_i , увеличивающие точность прогноза [37]. Согласно структуры классификатора, представленной на рисунке 4.7, ИП делятся на ИП, подтверждающие текущую гипотезу (x_i), и ИП, которые опровергают текущую гипотезу (\bar{x}_i). Все эти ИП анализируются в классификаторе NET, на выходе которого имеем уверенность в текущей гипотезе (медицинский риск R_m). Кроме того, по ИП, подтверждающим R_m , по алгоритму нечеткого логического вывода, определяется коэффициент уверенности KV_m , который подается на один из входов NET и используется в качестве ВП.

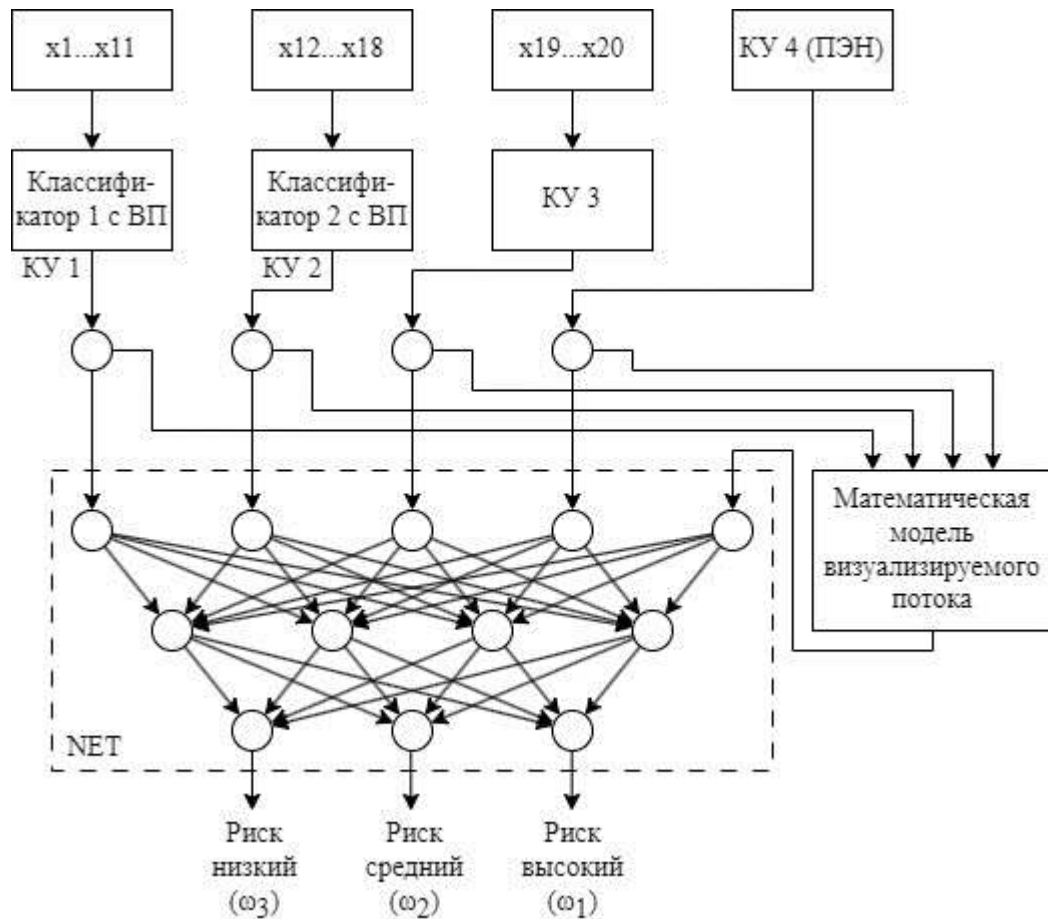


Рисунок 4.6 – Модель гибридного классификатора риска ишемической болезни сердца с виртуальными потоками

Стоит отметить, что отсутствие некоторых ИП не повлечет за собой нарушение работы нейронной сети. При возникновении такой коллизии применяется следующее равенство $X_i = \overline{X}_i = 0$. Для каждой группы ИП $x_1 \dots x_{11}$ и $x_{12} \dots x_{18}$ строится нечёткая модель, согласно методике, рассмотренной в [12, 34, 37]. Дополнительным входом нейронной сети NET является ВП, сформированный на основе математической модели. Его вес определяется в результате настройки нейронной сети NET (рисунок 4.7).

В модели ГК с ВП (рисунок 4.6) на вход подаётся ИП КУ3, синтезированный с помощью «слабого» классификатора, полученного из ИП x_{18} и x_{19} . При этом дескрипторы определяются по формулам:

$$\delta x_{II} = \frac{x_{II}^H - x_{II}^T}{x_{II}^H} 100\%; \quad (4.2)$$

$$\delta x_A = \frac{x_A^H - x_A^T}{x_A^H} 100\% \quad (4.3)$$

где x_{II}^H и x_A^H – ПОЛ и АОА в норме;

$x_{II}^T = x_{19}$ и $x_A^T = x_{20}$ – ПОЛ и АОА, соответственно, у обследуемого пациента.

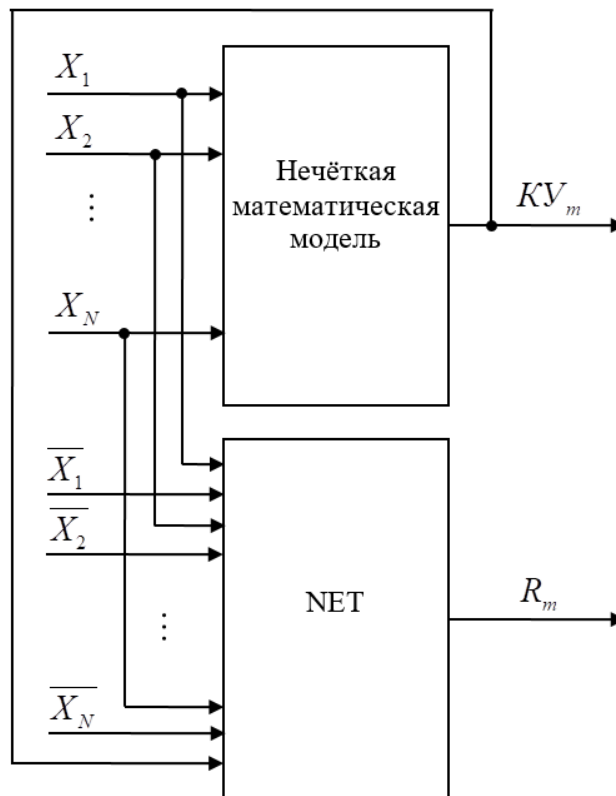


Рисунок 4.7 – Гибридный классификатор с виртуальным потоком

На четвёртый вход NET (рисунок 4.6) поступает предиктор КУ4, отражающий психоэмоциональное напряжение (ПЭН) пациента. Этот предиктор формируется из трех блоков признаков, описанных в [40].

В работах [34, 35, 36, 37] была подробно описана модель ВП, реализованная на базе нечёткого логического вывода. Данная модель была использована для формирования ВП для нейронной сети рисунок 4.6, при этом вектор {КУ1 ... КУ4} является входным для математической модели ВП.

НС NET (рисунок 4.6) имеет три выхода, соответствующие классам «Низкий риск», «Средний риск» и «Высокий риск». На ее основе были получены веса для элементов входного вектора и для их оценок, полученных после формирования ВП. Оценка эффективности мониторинга риска ИБС проводилась с помощью ROC-анализа. Предварительно был установлен порог классификации $KU_{\text{Пор}}$. Изменение данного параметра позволяет менять соотношение между диагностической чувствительностью (ДЧ) и диагностической специфичностью (ДС) классификации риска.

Принцип ROC-анализа проиллюстрируем на разделении двух классов – класс ω_1 и класс ω_0 ($\{\omega_2 \cup \omega_3\}$). В этом случае ГК может характеризоваться одним выходом KU_{ω_1} и решение о принадлежности объекта к классу ω_1 принимается посредством простого решающего правила продукционного типа:

$$\text{ЕСЛИ } KU_{\omega_1} > KU_{\text{Пор}}. \text{ ТО } \omega_1 \text{ ИНАЧЕ } \omega_0. \quad (4.4)$$

Для этого необходимо задать диапазон для изменения показателя на выходе ГК ($KU_{\text{Пор}}$). Находясь выше этого показателя, неизвестный образец будет принадлежать к классу ω_1 . Далее для нахождения показателей качества ГК необходимо задать подходящий шаг изменения $KU_{\text{Пор}}$. Шаг изменения $KU_{\text{Пор}}$ и динамический диапазон выбирались с учетом особенностей аппроксимации гистограмм H_{ω_0} и H_{ω_1} (рисунок 4.8) и равны 0,05 и 0,5...0,8 соответственно.

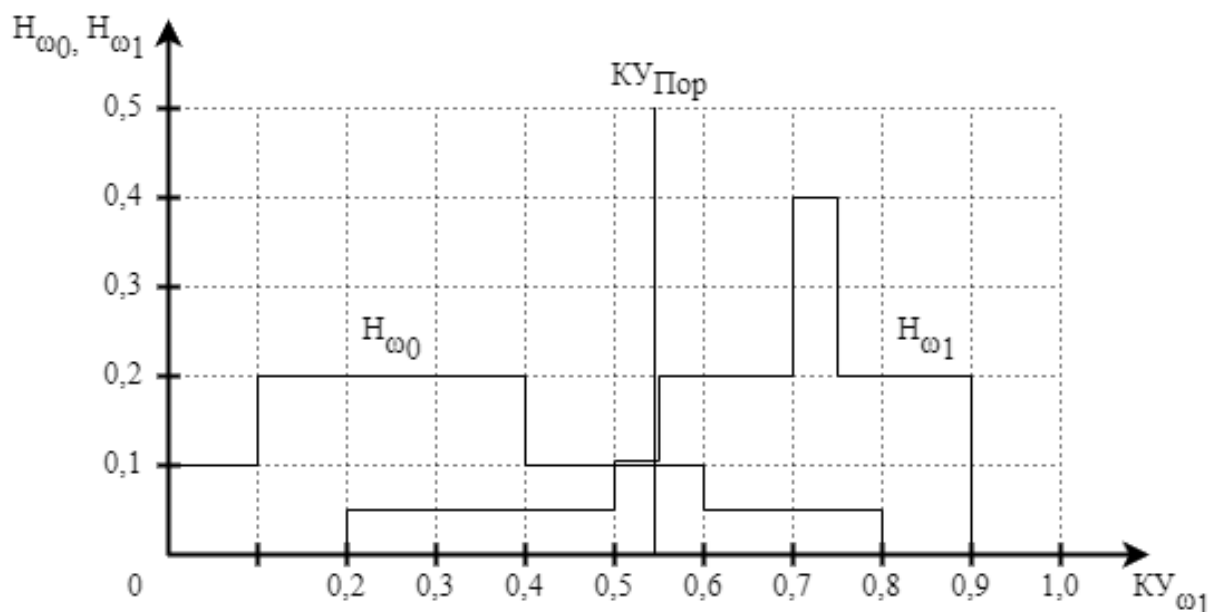


Рисунок 4.8 – Гистограммы распределения классов ω_0 и ω_1 по величине KU_{ω_1}

В таблице 4.5 приведены результаты ROC-анализа для построенного ГК.

Таблица 4.5 – Результаты ROC-анализа для гибридного классификатора для пациентов с адаптационным потенциалом первого и нулевого классов

$KU_{Пор}$	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80
ДЧ	0,85	0,80	0,70	0,60	0,50	0,45	0,2
ДС	0,8	0,85	0,90	0,92	0,95	0,97	1

В ходе проведения экспериментальных исследований по прогнозированию риска ИБС на контрольной выборке были получены показатели качества для предложенной модели ГК и логистической модели, которая была выбрана в качестве прототипа. Результаты приведены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Экспериментальные данные по прогнозированию риска ИБС на контрольной выборке гибридным классификатором и классификатором - прототипом

Обследуемые	Модель гибридного классификатора			Логистическая модель [101]		
	ДЧ	ДС	ДЭ	ДЧ	ДС	ДЭ
$n_{\omega_1} = 100$	90%	94%	88%	75%	79%	77%
$n_{\omega_2} = 60$	85%	86%		74%	75%	
$n_{\omega_3} = 30$	87%	96%		75%	78%	

В качестве прототипа для ГК МР была выбрана логистическая регрессионная модель [101] осложнения ИБС. Вероятность возникновения осложнения ИБС у больных согласно этой модели определяется как:

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-z)}, \quad (4.4)$$

где параметр z определялся посредством уравнения регрессии

$$z = -4,29 + 1,37 \cdot Y_1 + 1,66 \cdot Y_2 + 3,36 \cdot Y_3, \quad (4.5)$$

где $Y_1=1$, если фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50 , $Y_1=0$, если ФВ ЛЖ ≥ 50 ; $Y_2=1$, если анемия присутствует, $Y_2=0$, если анемия отсутствует; $Y_3=1$, если индекс Gensini ≥ 48 баллов, $Y_3=0$ если индекс Gensini <48 баллов [101].

В ходе сравнительного анализа полученных данных было установлено, что оценки, полученные в ходе работы предложенного ГК, в удовлетворительной степени соответствуют экспертным оценкам. Из чего следует, что показатели качества классификации синтезированного ГК позволяют рекомендовать его для оценки риска осложнений ИБС.

4.3.2 Экспериментальные исследования гибридной нейронной сети PNN-FNN-FNN* при определении степени тяжести внебольничной пневмонии при наличии коморбидности

В исследование было включено 80 пациентов больных ВБП с коморбидностью в виде ИБС. Для проверки качества классификации гибридной нейронной сети PNN-FNN-FNN*, которая учитывает влияние коморбидного заболевания на показатель тяжести ВБП, из пациентов, демографические показатели которых представлены в таблице 4.1, были сформированы две экспериментальные группы $n_{\omega_0}=46$ и $n_{\omega_1}=34$ пациентов с коморбидным заболеванием ВБП + ИБС. Также, как и в случае апробации классификатора NFN, использовалась двухальтернативная классификация посредством объединения пациентов со средней и тяжелой формами ВБТ в один класс (ω_0).

В таблице 4.7 представлены результаты диагностики обучающей выборки коморбидных пациентов (ВБП + ИБС) двумя классификаторами на обучающей выборке.

Таблица 4.7 – Экспериментальные данные по оценке степени тяжести ВБП в экспериментальной группе ВБП + ИБС на обучающей выборке

Обследуемые	Гибридный нейронечеткий классификатор		Классификатор NFN	
	ω_0 (тяжелая)	ω_1 (легкая)	ω_0 (тяжелая)	ω_1 (легкая)
$n_{\omega_0} = 46$	38	8	30	16
$n_{\omega_1} = 34$	4	30	6	28

В таблице 4.8 приведены показатели качества разработанных классификаторов на обучающей выборке (ВБП + ИБС), вычисленные по данным таблицы 4.7.

Таблица 4.8 – Показатели качества классификаторов степени тяжести пневмонии на обучающей выборке

Обследуемые	Гибридный нейросетевой классификатор			Классификатор NFN		
	ДЧ	ДС	ДЭ	ДЧ	ДС	ДЭ
$n_{\omega_0} = 46$	82%	88%	85%	65%	82%	73%
$n_{\omega_1} = 34$	88%	82%		82%	65%	

Контрольная группа формировалась путем случайного выбора по 25 пациентов из каждой из выше сформированных экспериментальных групп. В таблице 4.9 представлены результаты диагностики контрольной выборки коморбидных пациентов (ВБП + ИБС) двумя разработанными классификаторами.

Таблица 4.9 – Экспериментальные данные по оценке степени тяжести ВБП в экспериментальной группе ВБП + ИБС на контрольной выборке

Обследуемые	Гибридный нейросетевой классификатор		Классификатор NFN	
	ω_0 (тяжелая)	ω_1 (легкая)	ω_0 (тяжелая)	ω_1 (легкая)
$n_{\omega_0} = 25$	21	4	18	7
$n_{\omega_1} = 25$	3	22	6	19

В таблице 4.10 приведены показатели качества гибридных классификаторов в контрольной группе (ВБП + ИБС), вычисленные по данным таблицы 4.9.

Таблица 4.10 - Экспериментальные данные по классификации степени тяжести пневмонии на контрольной выборке различными моделями классификаторов

Обследуемые	Гибридный нейросетевой классификатор			Классификатор NFN		
	ДЧ	ДС	ДЭ	ДЧ	ДС	ДЭ
$n_{\omega_0} = 25$	84%	88%	86%	72%	76%	74%
$n_{\omega_1} = 25$	88%	84%		76%	72%	

Экспериментальные исследования классификатора степени тяжести пневмонии с подключенным модулем классификации риска коморбидного заболевания на примере ИБС показали, что агрегация этих двух классификаторов в виде гибридной нейронной сети позволяет повысить качество оценки степени тяжести ВБП более чем на 10% по всем показателям качества. Гибридная модель классификатора позволяет добавлять автономные интеллектуальные агенты классификации риска коморбидных заболеваний, а также использовать их агрегацию с другими шкалами риска ВБП.

4.4 Мониторинг динамики состояния здоровья пациентов, больных внебольничной пневмонией

Для мониторинга эффективности лечения ВБП была выбрана шкала PSI [110]. Оценка тяжести ВБП по этой шкале характеризуется тем, что, во-первых, ФР сегментированы по группам, характеризующим источник данных, а, во-вторых, ФР можно разделить на изменяемые (демографические данные, анамнез и т.п.) и не

изменяемые. Так как нас интересует только динамика тяжести ВБП, то группы не изменяемых ФР рассматривать не будем.

В шкале PSI имеются только две группы ФР, позволяющие оценить динамику степени тяжести ВБП. Это, согласно таблице 1.2, физикальные признаки и лабораторные признаки. Так как шкала PSI использует бальную оценку риска (таблица 1.3), то для каждой группы ФР запишем накопительную формулу для баллов риска в виде линейной модели:

$$y_1 = 20 \cdot КУ_1^\phi + 20 \cdot КУ_2^\phi + 20 \cdot КУ_3^\phi + 15 \cdot КУ_4^\phi + 10 \cdot КУ_5^\phi; \quad (4.6)$$

$$y_2 = 30 \cdot КУ_1^\lambda + 20 \cdot КУ_2^\lambda + 20 \cdot КУ_3^\lambda + 10 \cdot КУ_4^\lambda + 10 \cdot КУ_5^\lambda + 10 \cdot КУ_6^\lambda. \quad (4.7)$$

Коэффициенты $KУ$ характеризуют уверенность в том, что соответствующий ФР достиг своего порогового значения, которое определяется по шкале PSI (смотрите таблицу 1.3), и лежат в диапазоне от нуля до единицы. Эти коэффициенты являются нечеткими числами и представляются функциями принадлежности, примеры графиков которых показаны на рисунке 4.9 (ФР физикальной группы).

Учитывая диапазон изменения $KУ$, можно утверждать, что параметр y_1 изменяется от нуля до 85, а параметр y_2 – от нуля до 100. Если пронормировать эти параметры, то получим двумерное кластерное пространство в квадрате с координатами диагонали $(0,0)$; $(1,1)$. Учитывая, что координаты здорового пациента должны быть близки к точке $(0,0)$, а координаты с тяжелой стадией ВБП к точке $(1,1)$, то эффективность лечения в контрольной точке (КТ) можно оценить по изменению текущего состояния больного до точки $(0,0)$ и до точки с координатами $(1,1)$. Если не взвешивать параметры y_1 и y_2 , то эффективность лечения оценивают по координате пациента в пространстве этих признаков. На рисунке 4.10 в качестве примера представлены образы ФС одного и того же пациента в этом кластерном пространстве в контрольных точках $j-1$ и j .

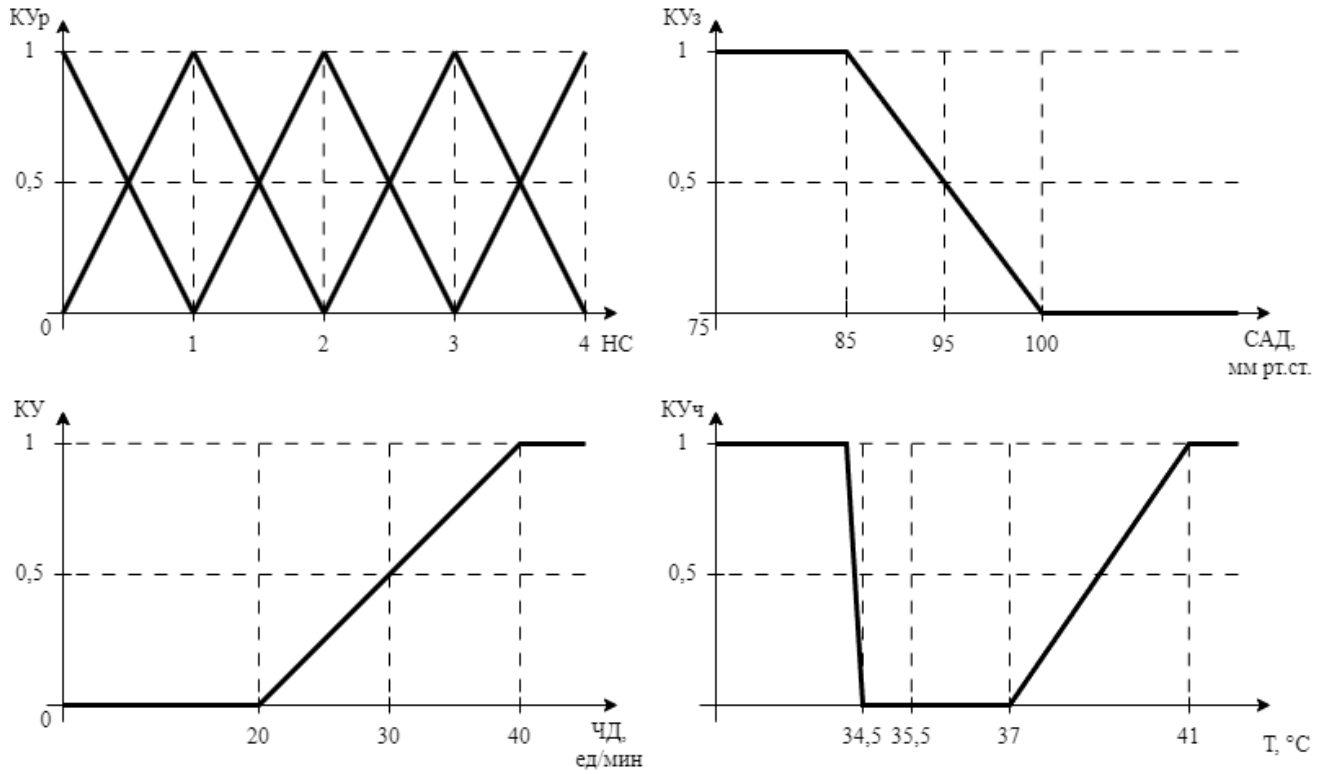


Рисунок 4.9 – Функции принадлежности группы физикальных признаков шкалы PSI

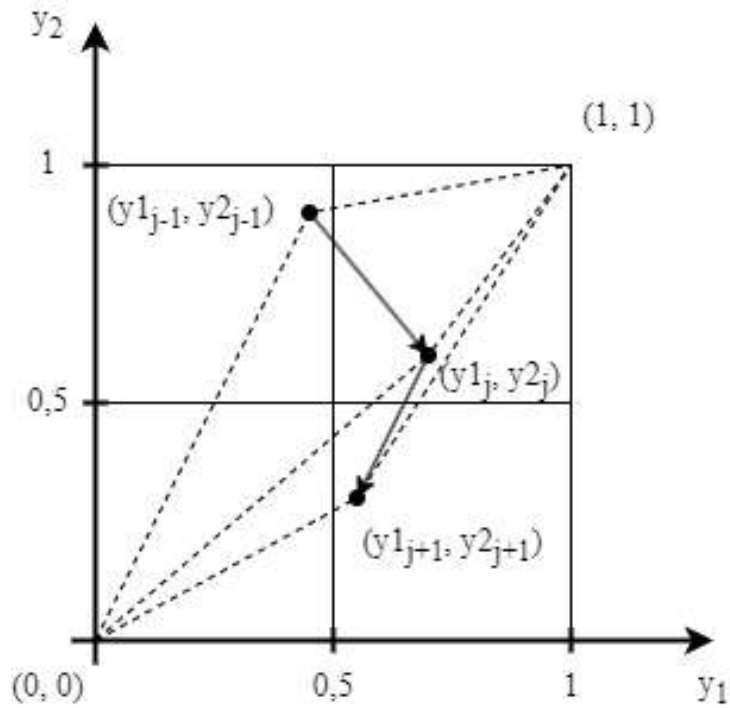


Рисунок 4.10 – Двумерное кластерное пространство для оценки динамики состояния здоровья пациента

В процессе лечения совокупность показателей физикальной группы и показателе лабораторной группы изменяются. Многократное определение расстояния диагностируемой точки от точек, соответствующих центрам кластеров, можно использовать для оценки эффективности проводимого лечения. Движение точки диагностируемого больного в сторону точки, соответствующей образу здоровых пациентов, то есть точки с координатами (0,0), говорит об эффективности лечения, и, наоборот. Различным способам лечения будут соответствовать и различные скорости движения точки диагностируемого больного к образу здоровых лиц. Задавшись КТ, можем вычислить «траекторию» функционального состояния (ФС) пациента в кластерном пространстве по отношению к заболеванию ВБП [10]. Например, данную траекторию можно вычислить в среде MATLAB. Листинг расчета имеет вид:

```

V=zscore(A);
C=[dist(B(1,:),B(3,:)',dist(B(2,:),B(3,:)'));
dD=C(2)-C(1),

```

где A и B – матрицы входных нормированных данных;

C(2) – длина отрезка, соединяющего в кластерном пространстве образ тяжелой формы ВБП - координата (1,1) и образ ФС мониторируемого больного;

C(1) – длина отрезка, соединяющего в кластерном пространстве образ легкой формы ВБП – координата (0,0) и образ ФС мониторируемого больного.

Матрица A состоит из трех строк. В первой записан образ легкой формы ВБП, во второй - образ тяжелой формы ВБП, в третьей – образ ФС больного.

Пример результатов расчета в некоторых контрольных точках для конкретного пациента с затяжной ВБП из экспериментальной группы представлен в таблице 4.11 в виде показателей D и dD , которые определяют расстояние от образа ФС больного до образа тяжелой формы ВБП в кластерном пространстве.

Таблица 4.11 - Расчет межкластерного расстояния D

№№ КТ	Дата/Date	$D_{\omega_1} (C1)$	$D_{\omega_2} (C2)$	dD
1	07.02.19	1,1	0,3	-0,9
2	09.02.19	1,2	0,2	-1,0
3	13.02.19	1,15	0,25	-0,9
4	16.02.19	0,98	0,4	-0,58
5	20.02.19	0,9	0,6	-0,3
6	25.02.19	0,75	0,68	-0,07
7	02.03.19	0,55	0,85	0,3
8	06.03.19	0,4	1,0	0,6
9	14.03.19	0,3	1,1	0,8
10	19.03.19	0,25	1,2	0,95

Из таблицы 4.11 видно, что в период лечения ВБП показатель dD существенно снижается, что обусловлено нарушением режима, предписанного лечащим врачом. Затем больной преступил к активной антибактериальной терапии и повышение показателя dD свидетельствует об эффективности лечения.

В качестве аналогов уравнений (4.5) и (4.6) могут быть использованы гибридная нейронная сеть со структурой рисунок 3.5 и числом блоков в макрослоях PNN и FNN, соответствующим числу используемых шкал риска ВБП, или нейронечеткий классификатор с двумя и более СНЛВ без нейросетевого агрегатора на выходе. Предлагаемый мониторинг показателей двух и более сегментов ФР ВБП позволит врачу более объективно судить об эффективности лечения и поставить диагноз на основе более простых тестов. Это позволяет сделать вывод о том, что использование полученной системы для мониторинга процесса терапии больных ВБП является целесообразным [10].

4.5 Выводы четвертого раздела

1. Предложена структурная схема системы поддержки принятия врачебных решений, предназначенная для мониторинга степени тяжести ВБП, включающая три модуля принятия решений. В первом модуле решается вопрос о целесообразности направления амбулаторного больного на стационарное лечение. Во втором модуле определяется эффективность плана лечения ВБП. В третьем модуле осуществляется дифференциальная диагностика ВБП. Модуль контроля степени тяжести ВБП работает совместно с модулем оценки риска коморбидного заболевания.

2. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов лечебных учреждений г. Курска с диагнозом «внебольничная пневмония». Сформирована экспериментальная группа в количестве 300 пациентов больных ВБП различной степени тяжести. Проведены исследования эффективности мониторинга степени тяжести ВБП на основе нейронечеткой модели классификатор NFN, сформированного по факторам риска шкалы CRB-65 и шкалы PSI. Определены показатели качества классификатора NFN. Проведено сравнение показателей качества классификации степени тяжести пневмонии классификатором NFN с известным классификатором, выполненным на основе модели логистической регрессии. Установлено, что оба классификатора имеют сопоставимые показатели качества классификации, однако известный классификатор использует большее количество факторов риска, и они менее доступные и более трудоемки в получении, чем у разработанного классификатора, что позволяет рекомендовать синтезированный нейронечеткий классификатор для телекоммуникационных систем дистанционного мониторинга степени тяжести ВБП.

3. Разработан гибридный классификатор степени тяжести заболевания (ишемической болезни сердца), сопутствующего заболеванию ВБП, включающий четыре «слабых» классификаторов, построенных на основе нечеткой логики принятия решений, и полносвязную нейронную сеть прямого распространения

сигнала в качестве агрегатора, и модели виртуальных потоков, позволяющие формировать дополнительные информативные признаки на входах классификаторов на различных иерархических уровнях. Апробация гибридного классификатора риска ИБС осуществлена на экспериментальной группе постинфарктных больных. Показатели качества классификации синтезированного гибридного классификатора позволяют рекомендовать его для системы поддержки принятия решений для определения степени тяжести ВБП.

4. Экспериментальные исследования гибридного нейросетевого классификатора с гибридной нейронной сетью со структурой PNN-FNN-FNN* осуществлялось на коморбидных больных из экспериментальной группы с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сравнительный анализ показателей качества оценки степени тяжести ВБП показал, что учет коморбидности в классификаторе позволяет увеличить показатели качества классификации, в среднем, на 12%, что позволяет рекомендовать его для использования в системах поддержки принятия врачебных решений.

5. Проведены исследования модуля контроля эффективности лечения ВБП, построенного на шкале PSI. На основе двух групп факторов риска, входящих в эту шкалу, получены две линейных модели динамики риска ВБП, по которым построено двумерное кластерное пространство, отражающее процесс эффективности лечения ВБП. Апробация модуля мониторинга эффективности лечения ВБП осуществлена на пациентах из экспериментальной группы с затяжной ВБП.

Заключение

В диссертационной работе получены следующие основные результаты.

1. Выполнены теоретические исследования путей создания математических, алгоритмических и технических средств поддержки принятия врачебных решений в системах дистанционного мониторинга степени тяжести больных внебольничной пневмонией и ее динамики.

2. Разработан метод и алгоритмы локализации кластеров адаптационного потенциала в биотехнических системах дистанционного мониторинга состояния здоровья амбулаторных больных, позволяющие синтезировать решающие модули оценки динамики состояния здоровья пациента в процессе лечения в кластерном пространстве факторов медицинского риска.

3. Разработан гибридный нейросетевой классификатор с гибридной нейронной сетью, содержащей три макрослоя, построенных на основе вероятностных нейронных сетей и нейронечетких сетей, предназначенный для оценки степени тяжести внебольничной пневмонии и определения эффективности ее плана лечения, и включающий базу моделей классификаторов риска сопутствующих заболеваний, позволяющий дифференцировать влияние коморбидности в зависимости от тяжести основного заболевания и повысить показатели качества классификации тяжести заболевания по сравнению с показателями качества нейронечеткого классификатора.

4. Для контроля степени тяжести внебольничной пневмонии и контроля эффективности ее лечения посредством интернет технологий разработан нейронечеткий классификатор, основанный на модели нечеткого логического вывода Мамдани-Ларсена, и позволяющий моделировать шкалы степени тяжести внебольничной пневмонии, осуществлять их агрегирование и классифицировать внебольничную пневмонию по классам степени тяжести, а также формировать многомерные кластерные пространства, отражающее процесс динамики эффективности лечения внебольничной пневмонии.

5. Разработана система поддержки принятия врачебных решений, предназначенная для мониторинга степени тяжести внебольничной пневмонии, включающая три модуля принятия решений по основному заболеванию и дополненная модулем оценки риска коморбидного заболевания, что позволило повысить качество оценки степени тяжести внебольничной пневмонии и осуществлять мониторинг эффективности ее плана лечения.

6. Проведены экспериментальные исследования показателей качества нейронечетких классификаторов в системе поддержки принятия врачебных решений по госпитализации пациентов с внебольничной пневмонией. При сравнительной оценке нейронечеткого классификатора степени тяжести внебольничной пневмонии и регрессионной модели установлено, что оба классификатора имеют сопоставимые показатели качества классификации, однако известный классификатор использует большее количество факторов риска, и они менее доступные и более трудоемки в получении, чем у предлагаемого. Использование классификатора риска сопутствующего заболевания в гибридном нейронечетком классификаторе позволило повысить его качество классификации по сравнению с нейронечетким классификатором, в среднем, на 12%. Апробация модуля мониторинга эффективности лечения внебольничной пневмонии показала возможность контроля динамики заболевания на примере больных затяжной внебольничной пневмонией.

Рекомендации. Результаты исследования могут быть использованы в системах поддержки принятия врачебных решений при удаленном мониторинге степени тяжести заболевания внебольничной пневмонией.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Разработка интеллектуальных систем поддержки принятия решений при прогнозировании заболеваний органов грудной клетки после респираторных вирусных инфекций.

Список сокращений и условных обозначений

АД	–	артериальное давление;
АИА	–	автономный интеллектуальный агент;
АКСО	–	автоматический классификатор состояния организма
БД	–	база данных;
ВБП	–	внебольничная пневмония;
ВП	–	виртуальный поток;
ДС	–	диагностическая специфичность;
ДЧ	–	диагностическая чувствительность;
ДЧП	–	двумерная частотная плоскость;
ДЭ	–	диагностическая эффективность;
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца;
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких;
ИИ	–	искусственный интеллект;
ИМТ	–	индекс массы тела;
ИП	–	информативные признаки;
КАК	–	клинический анализ крови;
КФК	–	креатинфосфокиназа;
МО	–	машинное обучение;
МР	–	медицинский риск;
ННК	–	нейронечеткий классификатор;
НРП	–	нечеткие решающие правила;
НС	–	нейронная сеть;
ОГК	–	органы грудной клетки;
ОДН	–	острая дыхательная недостаточность;
ОРИТ	–	отделение реанимации и интенсивной терапии;
ПКЕ	–	уровень прокальцитонина;
ПО	–	программное обеспечение;

ПСА	–	простатический специфический антиген;
ПЭВМ	–	персональная электронная вычислительная машина;
РД	–	ритм дыхания;
СППВР	–	система поддержки принятия врачебных решений;
СРБ	–	С-реактивный белок
ССС	–	сердечно-сосудистая система;
ТВП	–	тяжелая внебольничная пневмония;
ФС	–	функциональное состояние;
ФР	–	фактор риска;
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких;
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность;
ЧДД	–	частота дыхательных движений;
ЧСС	–	частота сердечных сокращений;
ЭКГ	–	электрокардиограмма;
ЮЗГУ	–	Юго-Западный государственный университет;
FNN	–	нейронечеткая сеть;
NET	–	нейронная сеть;
PNN	–	вероятностная нейронная сеть;
PSI	–	Pneumonia Severity Index.

Список литературы

1. Авдеев, С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы / С.Н. Авдеев [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2021. – №3. – С.27-46.
2. Анохин, П.К. Избранные труды: Кибернетика функциональных систем / П.К. Анохин – М.: Медицина, 1998. – 400 с.
3. Апанасенко, Г.Л. Санология. Основы управления здоровьем / Г.Л. Апанасенко, Л.А. Попова, А.В. Магльований // LAMBERT Academic Publishing. – 2012. – 404 с.
4. Арсеньев, А.А. Исследование состояния иммунореактивности больных хроническим простатитом и раком предстательной железы / А.А. Арсеньев, В.К. Макаров // Вестник ВолГМУ. – 2010. – Т.2. – С.34-36.
5. Бабанов, С.А. Доказательная медицина. Стратегия будущего или новый метод маркетинга? // Здравоохранение Российской Федерации. – 2007. – №1. – С. 1217.
6. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. - М.: Медицина, 1997. - 265 с.
7. Бороноев, В.В. Оценка динамики функционального состояния человека по параметрам пульсовой волны / В.В. Бороноев, Б.З. Гармаев, В.Д. Омпоков, С.С. Ямпиллов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – Т.2, №2. – С.274–277.
8. Бураков, М.В. Нейронечеткие системы управления / М.В. Бураков, А.С. Коновалов // Информационно-управляющие системы. – 2002. – №1. – С. 2-7.
9. Бутусов, А.В. Алгоритм анализа динамики суррогатного маркера как инструмент контроля состояния здоровья в процессе лекарственных воздействий / А.В. Бутусов, О.Ю. Лукаш, Е.В. Петрунина // Моделирование и прогнозирование развития отраслей социально-экономической сферы: Сборник научных трудов по

материалам Всероссийской научно-практической конференции (Курск, 25 мая 2023 года) – Курск : КГМУ, 2023. – С.32-36.

10. Бутусов, А.В. Алгоритмы мониторинга эффективности терапевтических и реабилитационных процедур по показателям клинического анализа крови в системе поддержки принятия врачебных решений / А.В. Бутусов, А.В. Киселев, Е.В. Петрунина, Р.И. Сафронов, В.В. Песок, А.Е. Пшеничный // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2023. – Т.13, №1. – С.170-190.

11. Бутусов, А.В. Двумерный спектральный анализ кардиореспираторных сигналов в латентном мониторинге функционального состояния группы пациентов / А.В. Бутусов, Р.И. Сафронов, С. Кадырова // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы (Биомедсистемы-2021): сборник трудов XXXV Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов (07-09 декабря 2022 г.). – Рязань: ИП Коняхин А.В. (Book Jet). – 2022. – С. 400-403.

12. Бутусов, А.В. Метод и алгоритмы локализации кластеров адаптационного потенциала в биотехнических системах реабилитации лиц с ограниченными возможностями здоровья / А.В. Бутусов, А.В. Киселев, Х.А. Хайдер Алавси, Е.В. Петрунина, Р.И. Сафронов, Л.В. Шульга // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2023. – Т.11, №2. – URL: <https://moitvivr.ru/ru/journal/pdf?id=1333> DOI: 10.26102/2310-6018/2023.41.2.012.

13. Бутусов, А.В. Моделирование синхронного мониторинга частоты дыхания двух и более пациентов / А.В. Бутусов, Р.И. Сафронов, С.А. Филист // Биотехнология и биомедицинская инженерия: сборник научных трудов по материалам XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета (27 октября 2022 г.). – Курск : Изд-во КГМУ, 2022. – С. 123-127.

14. Бутусов, А.В. Нейронечеткие сети для систем дистанционного мониторинга амбулаторных пациентов с заболеваниями органов дыхания/ А.В. Бутусов, Хайдер А.Х. Алавси, Карачевцев Р.А., Сухомлинов А.Ю., Филист С.А.

/Моделирование, оптимизация и информационные технологии. 2023;11(3). URL: <https://moitvivr.ru/ru/journal/pdf?id=1425> DOI: 10.26102/2310-6018/2023.42.3.016.

15. Бутусов, А.В. Нейросетевой коррелятор для разделения аддитивной смеси кардиореспираторных сигналов двух и более пациентов / А.В. Бутусов, Р.И. Сафронов, С.А. Филист // Искусственный интеллект в решении актуальных социальных и экономических проблем XXI века: сборник статей по материалам Восьмой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (25-26 октября 2022 г.). – Пермь, 2022. – С. 30-36.

16. Бутусов, А.В. Устройство для дистанционного мониторинга температуры тела и частоты сердечных сокращений человека в процессе жизнедеятельности / А.В. Бутусов, С.А. Филист, А.В. Павленко // Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии с научной молодежной школой им. И.Н. Спиридонова ФРЭМЭ'2022: труды XV Международной научной конференции (28-30 июля 2022 г.). – Владимир-Суздаль, 2022. – С.323-327.

17. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: МедиаСфера, 2001. – С. 5260.

18. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12 (3). – С. 186-225.

19. Гайдес, М.А. Общая теория систем (системы и системный анализ) / М.А. Гайдес // Тель Авив: Госпиталь им. Хаима Шибы, Тель Ашомер, 2004. -360 с.

20. Гельман, В.Я. Изменение роли пациента в лечебном процессе с развитием домашней телемедицины. / В.Я. Гельман // Медицина. – 2022. – Т.1. – С.41-49.

21. Гельман, В.Я., Проблемы развития домашнего мониторинга состояния здоровья / В.Я.Гельман, М.А. Дохов // Медицина. – 2020. – Т.2. – С.50-60.

22. Горбатов, К. Silicon RadaR: О дистанционном измерении дыхания и пульса / К. Горбатов // СВЧ-электроника. – 2017. – №3. – С.62-67.

23. Гридина, Н.В. Построение гибридных нейронных сетей с использованием элементов нечеткой логики / Н.В. Гридина, И.А. Евдокимов, В.И. Солодовников // Искусственный интеллект и принятие решений. – 2019. – №2. – С.91-97.
24. Данько, А.А. Особенности сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 : защищена 17.04.2015 / Данько Андрей Андреевич. – М., 2015. – 24 с.
25. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. – М.: Медицина, 1985. – 142 с.
26. Ермаков, С.А. Оценка риска с использованием нейро-нечеткой системы. / С.А. Ермаков, А.А. Болгов // Информация и безопасность. – 2022. – Т.25, №4. – С.583-592.
27. Жилин, В.В. Гибридный способ классификации биосигналов на основе технологий нечеткой логики принятия решений и нейронных сетей / В.В. Жилин, С.А. Филист, В.А. Аль-Муаалеми // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2009. – Т.5. – С.77-82.
28. Жилин, В.В. Способ моделирования нечетких моделей в пакете MATLAB для биомедицинских приложений / В.В. Жилин, С.А. Филист, Р.С. Халед Абдул, О.В. Шаталова // Медицинская техника. – 2008. – Т.2. – С.15-18.
29. Иванов, В.В. Состояние сердечно-сосудистой, дыхательной систем и некоторых факторов их регуляции у военнослужащих с внебольничной пневмонией : специальность 14.01.25 Пульмонология : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иванов Владимир Владимирович. – Санкт-Петербург, 2016. – 190 с.
30. Игнатъев, В.В. Метод гибридного управления на основе адаптивной системы нейро-нечеткого вывода / В.В. Игнатъев [и др.]// Известия ЮФУ. Технические науки. – 2017. – № 9 (194). – С. 124-132.
31. Иммореев, И.Я. Практическое использование сверхширокополосных радаров / И.Я. Иммореев // Журнал радиоэлектроники. – 2009. – № 9. – С.1-3.

32. Исакова, Д.З. Особенности сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии / Д.З. Исакова // ЭКОНОМИКА И СОЦИУМ. 2-1 (81) Год: 2021- - С. 675-678

33. Каткова, А.В. Специфичность критериев диагностики заболеваний органов дыхания, применяемых для решения задач удаленных медицинских консультаций / А.В. Каткова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – №4. – С. 29-35.

34. Киселев, А.В. Виртуальные потоки в гибридных решающих модулях классификации сложноструктурируемых данных / А.В. Киселев, Д.Ю. Савинов, С.А. Филист, О.В. Шаталова, В.В. Жилин // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. - 2018. - № 2 (42). - С. 137-149.

35. Киселев, А.В. Модели латентных предикторов в интеллектуальных системах прогнозирования состояния живых систем / А.В. Киселев, О.В. Шаталова, З.У. Протасова, С.А. Филист, Н.С. Стадниченко // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 114-133.

36. Киселев, А.В. Нейросетевые модули с виртуальными потоками для классификации и прогнозирования функционального состояния сложных систем / А.В. Киселев, Т.В. Петрова, С.В. Дегтярев, А.Ф. Рыбочкин, С.А. Филист, О.В. Шаталова, В.Н. Мишустин // Известия Юго-Западного государственного университета. - 2018. - Т.22, №4 (79). - С. 123-134.

37. Киселев, А.В. Слабые классификаторы с виртуальными потоками в интеллектуальных системах прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений / А.В. Киселев, М.В. Томаков, Е.В. Петрунина [и др.] // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. - 2019. - Т. 9, №1 (30). - С. 6-19.

38. / Кобякова, О.С. Вклад комбинаций факторов риска в развитие хронических неинфекционных заболеваний. / О.С. Кобякова, Е.А. Старовойтова, И.В. Толмачев [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. – №66(5) – С.1.

39. Козырев, Е.А. Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей с использованием логистической регрессионной модели / Е.А. Козырев, С.Г. Григорьев, И.В. Бабаченко, [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т.15, №1. – С.25-35.

40. Корневский, Н.А. Комплексная оценка уровня психоэмоционального напряжения / Н.А. Корневский, О.И. Филатова, М.И. Лукашов // Биомедицинская радиоэлектроника.- 2009.- № 5.- С.4-9.

41. Корилов, А.М. Нейро-нечеткая классификация объектов и их состояний / А.М. Корилов, А.Т. Нгуен // Научный вестник НГТУ. – 2018. – Т.72, № 3. – С.73–86.

42. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. – Самара: Сам ГМУ, 2000.

43. Кудрявцев, П.С. Структурно-функциональная модель для монито-ринга влияния управляющих воздействий на функциональное состояние самоорганизующихся систем / П.С. Кудрявцев, А.Н. Шуткин, В.В. Протасова [и др.] // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2015. – № 2 (30). – С.105-119.

44. Кудрявцев, П.С. Функциональная модель для мониторинга влияния управляющих воздействий на функциональное состояние самоорганизующихся систем / Кудрявцев П.С., Шуткин А.Н., Протасова В.В., Филист С.А. // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2015. – № 2 (30). – С. 105-118.

45. Кузнецова, О.Ю. Применение каскадной нейро-нечеткой сети в системах прогнозирования состояния больных с хронической почечной недостаточностью / О.Ю. Кузнецова, К. Мукапил // Вестник Национальной академии наук Республики Казахстан. – 2015. – №1. – С.51-55.

46. Кукушкин, Ю.А. Обобщение материалов независимых экспериментальных исследований методом мета-анализа / Ю.А. Кукушкин, И.В. Бухтияров, А.В. Богомолов // Информационные технологии. - 2001. – №6. – С. 48–53.

47. Курочкин, А.Г. Алгоритмы мета-анализа эффективности диагностических и терапевтических решений на основе мониторинга суррогатных маркеров, получаемых по результатам анализа сложноструктурируемых изображений / А.Г. Курочкин, А.А. Кузьмин, Е.А. Старцев, С.А. Филист // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2016. – № 4 (21). – С. 41-55.

48. Курочкин, А.Г. Использование гибридных нейросетевых моделей для многоагентных систем классификации в гетерогенном пространстве информативных признаков / Курочкин А.Г., Жилин В.В., Суржикова С.Е., Филист С.А. // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2015. – № 3 (31). – С. 85-95.

49. Курочкин, А.Г. Нейросетевые модели для мета-анализа медико-экологических данных / А.Г. Курочкин, В.В. Протасова, С.А. Филист, А.Н. Шуткин // Нейрокомпьютеры. Разработка, применение. – 2015 – Т.6 – С.42-48.

50. Локтюхин, В.Н. Поддержка принятия решений на основе нейро-нечеткой технологии при диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта // Биотехносфера. – 2009. – №2. – С. 20-23.

51. Лукьянов, С.А. Прогностическое значение некоторых показателей в многофакторной регрессионной модели при вирусных пневмониях во время пандемии гриппа типа А(Н1N1) / С.А. Лукьянов [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – №3. – С. 104-108.

52. Мирошников, А. В. Модели импеданса биоматериала для формирования дескрипторов в интеллектуальных системах диагностики инфекционных заболеваний / А. В. Мирошников, Н. С. Стадниченко, О. В. Шаталова, С. А. Филист // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2020. – Т. 8, № 4(31). - С. 1-14.

53. Мирошников, А.В. Алгоритм оптимизации модели Войта в классификаторах функционального состояния живых систем / А.В. Мирошников, О.В. Шаталова, М.А. Ефремов, Н.С. Стадниченко, А.Ю. Новоселов, А.В. Павленко

// Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. - 2022. – Т.12, № 2. - С. 59-75.

54. Моросанова, Н.А. Формальные свойства схемы Шортлиффа / Н.А. Моросанова, С.Ю. Соловьев // УБС. – 2012. – № 36 – С.5–38.

55. Нейропакеты : конспект лекций / сост. А.А. Кириченко. – Москва : ВШЭ, 2016. – 248 с. – ISBN 978-5-9904911-5-1

56. Пат. 2 531 119 РФ. Бесконтактный мониторинг дыхания пациента. Мюльштефф Й., Пинтер Р., Моррен Г. Г. Дата начала отсчета срока действия патента: 04.05.2009. Дата публикации заявки: 20.06.2012 Бюл. № 17.

57. Пат. 2 730 988 РФ. Способ измерения частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений и радиолокационный измеритель частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений. Казарян С. М. Евсигнеев В.Е., Павлов Г.Л., Бычков А.В., Чудников В.В. Дата начала отсчета срока действия патента: 10.09.2019. Публикация патента 26.08.2020 Бюл. № 24.

58. Пат. 2135997 РФ. Способ оценки состояния здоровья пациента, эффекта проводимого лечения и накопленной дозы излучения по анализу крови. Ставицкий Р.В., Гуслистый В.П., Лебедев Л.А., Прокубовский В.И., Кешелава В.В. подача заявки: 1998-03-19 публикация патента: 27.08.1999 G01N33/48 G01N33/49.

59. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах. –М.: Гэотармедиа, 2009. – 142 с.

60. Петрова, Т.В. Предикторы синхронности системных ритмов живых систем для классификаторов их функциональных состояний// Т.В. Петрова, С.А. Филист, С.В. Дегтярев, А.В. Киселев, О.В. Шаталова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2018. – Т.17, № 3. – С. 693-700.

61. Петрова, Т.В. Распределенные автономные интеллектуальные агенты для мониторинга и мета-анализа эффективности управления живыми системами/ Т.В. Петрова, А.А. Кузьмин, Д.Ю. Савинов, В.В. Серебровский// Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2017. – Т.4, №40. – С.61-73.

62. Петрунина, Е.В. Гибридные методы и модели для биотехнических систем с адаптивным управлением диагностическими и реабилитационными процессами: монография / Е.В. Петрунина, Р.А. Томакова, С.А. Филист. – Юго-Зап. гос. ун-т, Курск, 2022. – 249 с.

63. Печников, А.А. Два подхода к распознаванию пневмонии по рентгеновским снимкам: описание, реализация и сравнение // А.А. Печников, Н.А. Богданов // Управление большими системами. – 2022. – №99. – С. 114-134.

64. Поляков, Д.С. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности/ Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова, А.Р. Вайсберг, Н. Крайем// Терапевтический архив 9, 2016. – С. 17-22.

65. Приказ МЗ РФ № 300 от 18.10.98г. «Стандарты диагностики и лечения пневмоний и обструктивной болезни легких».

66. Провоторов, В.М. Использование нейросетевых методов для решения вопросов дифференциальной диагностики при затяжных пневмониях / В.М. Провоторов, И.В. Шалагина, В.А. Демьяшкин // Пульмонология. – 2003. – №4. – С.36-40.

67. Рогожкина, Ю.А. Создание прогностической модели для оценки степени тяжести внебольничной пневмонии / Ю.А. Рогожкина [и др.] // Бюл. физ. и пат. дых. – 2019. – №71. – С. 45-50.

68. Романюха, А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний / А.А. Романюха. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 293 с. : ил. – Математическое моделирование. ISBN 978-5-94774-900-7/.

69. Российское респираторное сообщество. Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у взрослых». М. : 2021. С. 19-33.

70. Руднев, С.Г. Математическое моделирование защитной иммунофизиологической реакции при пневмонии: специальность 05.13.16 Применение вычислительной техники, математического моделирования и математических методов в научных исследованиях: автореферат диссертации на

соискание ученой степени кандидата физико-математических наук / Руднев Сергей Геннадьевич. – Москва, 2000. – 27 с.

71. Садыкова, Е.В. Система удаленного мониторинга состояния здоровья и оказания экстренной медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями / Е.В. Садыкова, З.М. Юлдашев // Биотехносфера. – 2017. – №1. – С.2-7.

72. Серегин, С.П. Математические модели прогнозирования и профилактики рецидивов инфаркта миокарда в реабилитационном периоде: монография / С.П. Серегин [и др.]; под науч. ред. д-ра техн. наук, проф. Н.А. Кореневского. – Курск: Юго-Зап. гос. ун-т, 2015. – 166 с.

73. Сиротко, И.И. Математические модели внебольничной пневмонии / И.И. Сиротко, Р.Г. Самойлов // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №2. – С.5-10.

74. Юлдашев, З.М. Система и алгоритм интеллектуальной обработки и анализа биомедицинских сигналов в системах удаленного мониторинга состояния здоровья человека / З.М. Юлдашев [и др.] // Изв. вузов России. Радиоэлектроника. – 2018. – №5. – С. 71–80. – DOI:10.32603/1993-8985-2018-21-5-71-80.

75. Совлуков, А.С. Возможности радиоволновых методов для обнаружения живых людей за преградами по дыханию и сердцебиению / А.С. Совлуков, Д.В. Хаблов // Датчики и системы. – 2012. – №7(158). – С.74-84.

76. Стрелкова, Д.А. К вопросу дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и поражения легких при респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19 / Д.А. Стрелкова, А.А. Иргискин, С.А. Рачина // Пульмонология. – 2022. – С.4161. – DOI: 10.18093/0869-0189-2022-416

77. Сущевич, Д.С. Домашняя телемедицина в амбулаторном наблюдении и лечении пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями / Д.С. Сущевич, И.В. Рудченко, В.А. Качнов // Актуальные вопросы современной науки: сборник научных трудов. – Уфа: ООО Дендра. 2019. – 119-126.

78. Трифонов, А.А. Адаптивная биотехническая система с роботизированным устройством для восстановления двигательных функций нижних конечностей постинсультных больных / С.А. Филист, А.А. Трифонов, А.А.

Кузьмин, Е.В. Петрунина, М.Т. Шехине // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2021. – Т.9, № 3 (34). – С. 1-26.

79. Учебно-методическое пособие «Внебольничная пневмония. Возможности ранней диагностики и принципы лечения. Плевриты в практике участкового терапевта» составлено в соответствии с требованиями Федерального Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060101 «Лечебное дело» (квалификация «специалист»), утвержденными Приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 8 ноября 2010г. №1118 г. – Краснодар, КубГМУ, 2016 г. – 68с.

80. Ушаков, И. Б. Адаптационный потенциал человека / И. Б. Ушаков, О. Г. Сорокин // Вестник РАМН. – 2004. – №3. – С. 8–13.

81. Фесенко, О.В. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза / О.В. Фесенко, А.И. Синопальников // Респираторная инфекция. – 2014. – № 2. – С. 20-26.

82. Филист, С.А. Гибридная нейронная сеть с макрослоями для медицинских приложений/ С.А. Филист, О.В. Шаталова, М.А. Ефремов // Нейрокомпьютеры. Разработка и применение. – 2014. – №6. – С. 35-39.

83. Филист, С.А. Интеллектуальные информационные системы для мониторинга эффективности лекарственных назначений и терапевтических процедур / Филист, С.А., Петрова Т.В., Подмастерьев К.В., Шаталова О.В. // В книге: Нейрокомпьютеры и их применение: тезисы докладов. – 2018. – С. 74-77.

84. Филист, С.А. Интеллектуальные технологии сегментации и классификации биомедицинских изображений: монография / С.А. Филист, Р.А. Томакова, С.Г. Емельянов; Юго-Зап. гос. ун-т. Курск, 2012. – 222 с.

85. Филист, С.А. Метод обработки и анализа сложноструктурируемых изображений на основе встроенных функций среды MATLAB / С.А. Филист, Р.А. Томакова // Вестник Читинского государственного университета. – 2012. – №1 (80). – С.3-9.

86. Филист, С.А. Методы двумерного спектрального преобразования электрокардиосигналов в ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Филист // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2001. – № 3. – С.14-20.

87. Филист, С.А. Нейросетевой решающий модуль для исследования живых систем / С.А. Филист, С.Г. Емельянов, А.Ф. Рыбочкин // Известия Курского государственного технического университета. - 2008. - №2 (23). - С. 77-82.

88. Филист, С.А. Нейросетевые модели для мета-анализа медико-экологических данных / С.А. Филист, А.Г. Курочкин, В.В. Протасова и др. // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. – 2015. – № 6. – С.42-48.

89. Филист, С.А. Программное обеспечение интеллектуальной системы классификации форменных элементов крови / С.А. Филист, Р.А. Томакова, В.В. Жилин [и др.] // Фундаментальные исследования. Часть 2. – 2013. – №10. – С. 303-307.

90. Филист, С.А. Способ оценки функционального состояния организма человека на основе анализа двумерных частотных плоскостей кардиосигналов / С.А. Филист, Н.А. Корневский, Т.М. Шотланд // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2003. Т. 2. № 2. - С. 85-88.

91. Филист, С.А. Структурно-функциональная модель мета-анализа медико-экологических данных / С.А. Филист, А.Н. Шуткин, В.В. Уварова // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. – 2015. - Т. 3, № 8-1 (19-1). - С. 364-367.

92. Филист, С.А. Универсальные сетевые модели для задач классификации биомедицинских данных / С.А. Филист, Р.А. Томакова, З.Д. Яа // Известия Юго-Западного государственного университета. - 2012. – №4(43), Ч. 2. – С. 44-50.

93. Фисенко, О.В. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза / О.В. Фисенко, А.И. Синопальников // Практическая пульмонология. – 2014. –Т.2. – С.20-26.

94. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Р. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 345 с.

95. Хабаровское краевое научно-практическое общество анестезиологов и реаниматологов. Клинические рекомендации «Индекс тяжести пневмонии PSI». М. : 2014.

96. Хаблов, Д.В. Методы выделения и идентификации информативных параметров в радиоволновом сигнале, отраженном от человека / Д.В. Хаблов // XII Всероссийское совещание по проблемам управления ВСПУ-2014. – С.7081-7091.

97. Чигищев, А.П. Клинико-иммунологическая и микробиологическая характеристика внебольничных пневмоний у взрослых : специальность 14.01.25 : дис. ... канд. мед. наук / Чигищев Андрей Павлович ; науч. рук. А.В. Жестков ; Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Самара, 2015. – 144 с.

98. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – Т.4. – С.13–48.

99. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – №12 (3). – С.186-225.

100. Шаталова, О.В. Интеллектуальные системы мониторинга медицинских рисков с учетом биоимпедансных исследований: монография / О.В. Шаталова; Юго-Зап. гос. ун-т. - Курск, 2020. - 356 с.

101. Шишкина, Е.А. Возможности прогнозирования повторного инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста / Е. А. Шишкина, О. В. Хлынова, А. В. Туев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 8. – С. 69-74.

102. Шуткин, А.Н. Гибридные многоагентные классификаторы в биотехнических системах диагностики заболеваний и мониторинге лекарственных назначений / А.Н. Шуткин, М.А. Ефремов, О.В. Шаталова [и др.] // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. – 2015. – № 6. – С.42-48.

103. Шуткин, А.Н. Нейросетевые модели для мета-анализа медико-экологических данных / А.Н. Шуткин, А.Г. Курочкин, В.В. Протасова [и др.] // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. – 2015. – № 6. – С.48-54.

104. Юлдашев, З.М. Система удаленного интеллектуального мониторинга состояния здоровья людей. / З.М. Юлдашев, А.А. Анисимов // Медицинская техника. – 2017. – №1. – С.45-48.

105. Filist, S. Developing neural network model for predicting cardiac and cardiovascular health using bioelectrical signal processing / S. Filist, R.T. Al-Kasasbeh, O. Shatalova, A. Aikeyevac, N. Korenevskiya, A. Shaqadand, A. Trifonova, M. Ilyashe // Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. – 2022 – V.25, Issue 8. – Pp.908-921. – DOI: 10.1080/10255842.2021.1986486.

106. Filist, S.A. Classifier for the functional state of the respiratory system via descriptors determined by using multimodal technology / Filist S.A., R.T. Al-Kasasbeh, O.V. Shatalova [et al.] // Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. – 2022. – Pp. 1-19.

107. Charles, P.G. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia / P.G. Charles, R. Wolfe, M. Whitby [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – V.47(3). – Pp.375–384.

108. Cook, R.J. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect / R.J. Cook, D.L. Sackett // BMJ. – 1995. – V.310. – P.4524.

109. Fatemidokht, H. Development of a hybrid neuro-fuzzy system as a diagnostic tool for type 2 diabetes mellitus / H. Fatemidokht, M. K. Rafsanjani // CFIS. – 2018. – Vol. 1 – Pp.54-56. – DOI: 10.1109/CFIS.2018.8336627.

110. Fine, M.J. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia / M.J. Fine, T.E. Auble, D.M. Yealy [et al.] // N Engl J Med. – 1997. – V.336. – Pp.243-250.

111. Glushenko, S.A. An adaptive neuro-fuzzy inference system for assessment of risks to an organization's information security / S.A. Glushenko // Business Informatics. – 2017. – No. 1 (39). – Pp. 68–77. – DOI: 10.17323/1998-0663.2017.1.68.77.

112. Huppert, A. Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology / A. Huppert, G. Katriel // *Clinical microbiology and infection*. – 2013. – Vol.19. – Pp.999-1005. – DOI: 10.1111/1469-0691.12308.

113. Khatatneh, K. Hybrid neural networks with virtual flows in in medical risk classifiers / K. Khatatneh, S. Filist, O. Shatalova [et al.] // *Journal of Intelligent and Fuzzy Systems*. – 2022 – No.43(1) – Pp.1621–1632. – DOI: 10.3233/JIFS-212617.

114. Kour, H. Usage and implementation of neuro-fuzzy systems for classification and prediction in the diagnosis of different types of medical disorders: a decade review / H. Kour, J. Manhas, V. Sharma // *Artif Intell Rev*. – 2020. – V.50. – Pp.4651-4706. – DOI: 10.1007/s10462-020-09804-x.

115. Mandell, L.A. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidencebased update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society / L.A. Mandell, T.J. Marrie, R.F. Grossman [et al.] // *Clin. Infect. Dis*. – 2000. – V.31. – Pp.383421.

116. Metlay, J.P. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination / J.P. Metlay, W.N. Kapoor, M.J. Fine // *JAMA*. – 1997. – No.278. – Pp.1440–1445.

117. Piette, J.D. Mobile Health Devices as Tools for Worldwide Cardiovascular Risk Reduction and Disease Management / J.D. Piette, J. List, G.K. Rana [et al.] // *Circulation*. – 2015. – No.132(21). – Pp.2012-2027.

118. Rhedin, S.A. Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study / S.A. Rhedin, A. Eklundh, M. Ryd-Rinder [et al.] // *JMIR Res Protoc*. – 2019. – No.8(4) – Pp.127-135.

119. Shatalova, O.V. Application of Fuzzy Neural Model and Current-Voltage Analysis of Biologically Active Points for Prediction Post-Surgery Risks / O.V. Shatalova, S.A. Filist, Z.U. Protasova, N.A. Korenevskiy, R.T. Al-Kasasbeh [et. al.] // *Computer Method in Biomedical Engineering*. - 2021. - Vol. 24. - Pp. 1504-1516. - doi: 10.1080/10255842.2021.1895128.

120. Siettos, C. Mathematical modeling of infectious disease dynamics / C. Siettos, L. Russo // *Virulence*. – 2013. – Vol.4. – Pp.295-305. – DOI: 10.4161/viru.24041.

121. Vegesna, A. Remote Patient Monitoring via Non-Invasive Digital Technologies: A Systematic Review. / A. Vegesna, M. Tran, M. Angelaccio, S. Arcona // *TELEMEDICINE and e-HEALTH*. – 2017. – No.23(1) – Pp.3-17.

122. Vlamou, E. Neuro-Fuzzy Networks and Their Applications in Medical Fields / E. Vlamou, B. Papadopoulos // *Adv Exp Med Biol*. – 2020. – Vol. 1194. – P.437. – DOI: 10.1007/978-3-030-32622-7_41.

123. Yager, R.R. Multiple objective decision-making using fuzzy sets/ R.R. Yager // *Int. J. Man - Machine Studies*. -1977. - N.9. - P. 375-383.