

# ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ О ПРИНИМАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ<sup>1</sup>

## HEALTH EVALUATION OF PATIENT WITH CHRONIC HEART FAILURE BASED ON MEDICATION DATA

**A. Stolyarov  
A. Grebennikova**

*Summary.* The aim of the study was to develop an algorithm for health evaluation of a patient with chronic heart failure, based on medication information. The article presents main medicaments groups, which are subject to regular application and promote health improvement. Each group is assigned an evaluation criterion. There are defined evaluation functions of medicament effectiveness and calculation functions of recommended dose for each criterion. Expert databases were created, which store a discrete set of values set by experts for a certain number of sets of input parameters of each defined function. The article describes the process of forming an expert database. Interpolation of the expert database by the method of radially basis functions allows us to find intermediate values of functions. The results of the research are applied to the remote monitoring platform for patients with chronic heart failure to determine the criticality of patients' health status.

*Keywords:* health evaluation, mathematical modeling, chronic heart failure, telemonitoring, expert database, interpolation.

**Столяров Александр Юрьевич**

Аспирант, Волгоградский государственный  
университет  
stolyarovalex@list.ru

**Гребенникова Анна Алексеевна**

Аспирант, Волгоградский государственный  
медицинский университет  
greben50@rambler.ru

*Аннотация.* Цель исследования — разработать алгоритм оценки состояния здоровья пациента с хронической сердечной недостаточностью на основе информации о принимаемых лекарствах. Были выявлены основные группы лекарственных средств, подлежащих регулярному применению и способствующих улучшению самочувствия. По каждой группе был разработан критерий оценки и определены функции оценки эффективности применения препарата для текущего состояния здоровья пациента и расчета рекомендуемой к применению дозы. Для каждой из найденных функций была создана экспертная база, хранящая дискретный набор значений, выставленных экспертами для определенного числа наборов входных параметров функции. Описан процесс формирования экспертной базы. Для расчета промежуточных значений функций по каждому из критериев используется интерполяция полученной экспертной базы методом радиально базисных функций. Результаты исследования применены в платформе удаленного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью для определения критичности состояния пациента.

*Ключевые слова:* оценка состояния здоровья, математическое моделирование, хроническая сердечная недостаточность, телемониторинг, экспертная база, интерполирование.

## Введение

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным заболеванием. Во всем мире численность пациентов, страдающих ХСН, составляет около 22 млн., в России таких больных 7,9 млн. [1], в США — 5 млн. Высокая смертность среди пациентов с ХСН заставляет искать новые пути оптимизации ведения пациентов для улучшения качества и продолжительности их жизни. Одним из эффективных способов такой оптимизации является своевременное предупреждение пациента и доктора о критичности со-

стояния здоровья пациента. Для этого необходимо произвести отображение качественных показателей здоровья пациента в количественные при помощи функций оценки. В работе [2] уже было предложено производить оценку по критериям ВЕС, ПУЛЬС и ДАВЛЕНИЕ. Однако данный набор стоит дополнить и критериями, связанными с регулярно принимаемыми препаратами, доказавшими свою способность к снижению смертности и заболеваемости ХСН [3]:

- ◆ бета-адреноблокаторы,
- ◆ антагонисты минералокортикоидных рецепторов,

<sup>1</sup> Авторы выражают свою благодарность руководству Волгоградского областного клинического кардиологического центра за сотрудничество

- ◆ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны.

Данное включение обосновано наличием правил приема каждого отдельно взятого лекарственного средства. Доктор должен постоянно корректировать курс лечения, устанавливая новые дозы препаратов в зависимости от измерений, присланных пациентом. К примеру, для препаратов группы бета-блокаторов крайне важно постоянное повышение дозы в среднем в 1.25 раз каждые 2 недели в случае улучшения показателей состояния здоровья пациента. Любое отклонение от норм и применение менее действенных по силе лекарственных средств может серьезно сказаться на самочувствии пациента. Поэтому включение данных критериев так же важно для составления общей оценки состояния здоровья.

Основанием для разработки алгоритма оценки стало наличие платформы удаленного мониторинга пациентов с ХСН на базе мобильного приложения, в рамках которого было предложено создать систему оценок текущего состояния здоровья пациента на основе данных телемониторинга и принимаемых препаратов.

Одной из функциональных особенностей платформы являются напоминания о приеме лекарств, который реализован в виде будильника в мобильном приложении пациента на выставленные доктором часы приема. Кроме этого в платформе производится мониторинг типов принимаемых пациентом препаратов. Все данные о приеме лекарств сохраняются в базе данных вместе с регулярно отправляемыми данными телемониторинга пациента. Благодаря этому мы можем разработать алгоритм оценки по принимаемым препаратам. Внедрение данного алгоритма в платформу позволит больным получать оценку своего состояния здоровья без участия доктора, а докторам иметь дополнительный инструмент рекомендательного характера, помогающий в обслуживании и ведении пациентов.

### 1. Определение функций оценки

Построение оценки для критериев, связанных с принимаемыми препаратами, отличается от описанных в работе [2] оценок по данным телемониторинга. Оценка должна производиться с учетом эффективности применения препарата рассматриваемой группы и отклонения принимаемой дозы от целевой. Разработаем общую формулу оценки по критериям, связанным с препаратами, которая будет включать оба аспекта, влияющую на конечную оценку:

$$e_m = e'_m k d_m \quad (1)$$

где  $m$  — группа лекарственных средств,  $e'_m$  — оценка эффективности применения препарата рассматриваемой группы  $m$  для текущих данных телемониторинга пациента, которая высчитывается по шкале от 0 до 10 включительно, где 0 обозначает смертельное или несуществующее состояние, а 10 — идеальное состояние, в котором у пациента будет происходить компенсация заболевания,  $k$  — коэффициент понижения эффективности препарата в случае применения пациентом альтернативного (не оригинального) лекарственного средства, отличного от прописанного (имеет значение 1, если пациент принимает прописанный доктором препарат),  $d_m$  — коэффициент отклонения принимаемой дозы препарата от рекомендуемой, который высчитывается по формуле:

$$d_m = \begin{cases} \frac{ds}{ds_m}, & 0 < ds \leq ds_m \\ 1 - \frac{ds - ds_m}{ds_{mmax} - ds_m}, & ds_m < ds \leq ds_{mmax} \\ 0, & ds_{mmax} < ds \\ 1, & ds_m = 0 \end{cases} \quad (2)$$

где  $ds$  — текущая принимаемая доза препарата (в процентах от целевой дозы препарата),  $ds_m$  — рекомендуемая к применению доза препарата рассматриваемой группы  $m$  (в процентах от целевой дозы препарата),  $ds_{mmax}$  — смертельная к применению доза препарата рассматриваемой группы  $m$  (в процентах от целевой дозы препарата).

Формула (2) выбрана ввиду линейности понижения эффективности препарата в зависимости от отклонения принимаемой дозы к рекомендуемой и определяется на интервале [0,1].

Разработанная формула для каждого из критерия будет иметь свои функции оценки эффективности применения препарата  $e'_m$  и расчета рекомендуемой к применению дозы  $ds_m$ . Поэтому далее мы займемся поиском параметров для этих функций по каждому критерию. Поиск параметров функций и дальнейшее формирование экспертной базы для каждой из функций проходило с участием экспертной группы, созданной на базе Волгоградского областного клинического кардиологического центра и включающую 12 кардиологов.

Для критерия **БЕТА-БЛОКАТОРЫ** ( $m = bb$ ) обе функции включают в рассмотрение следующие параметры и показатели пациента: возраст, среднее значение пульса за 3 дня, среднее значение давления за 5 дней, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, атеросклероз сосудов, проблемы с легкими, потенция) и тип используемого пациентом препарата. По описанным параметрам доктор делает заключение об эффективности применения препарата группы бета-блокаторов и определяет

рекомендуемую дозу к применению, поэтому функции будут выглядеть следующим образом:

$$e'_{bb} = f_1(a, pl_{avg3}, pr_{avg5}, tp_{bb}, dis),$$

$$ds_{bb} = g_1(a, pl_{avg3}, pr_{avg5}, tp_{bb}, dis),$$

где  $a$  — возраст,  $pl_{avg3}$  — среднее значение пульса пациента за 3 дня,  $pr_{avg5}$  — среднее значение давления за 5 дней,  $tp_{bb}$  — тип препарата группы бета-блокаторов,  $dis$  — параметр, отвечающий за наличие сопутствующих заболеваний.

Для критерия **АНТАГОНИСТЫ** ( $m = an$ ) функция оценки эффективности применения препарата зависит только от наличия у пациента проблем с ростом груди (для представителей мужского рода) и типа используемого препарата, а рекомендуемая к применению доза препарата от наличия проблем с почками или легкими, наличия отеков и среднего значения давления за 3 дня. Запишем функции в следующем виде:

$$e'_{an} = f_2(tp_{an}, dis),$$

$$ds_{an} = g_2(pr_{avg3}, dis),$$

где  $tp_{an}$  — тип препарата группы антагонистов,  $pr_{avg3}$  — среднее значение давления за 3 дня.

Критерий **ИНГИБИТОРЫ САРТАНЫ** ( $m = is$ ). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в максимально переносимых дозах применяются у всех больных ХСН для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния. Отказ от назначения ингибиторов АПФ больным не может считаться оправданным при уровне систолического артериального давления больше 85 мм рт.ст. и ведёт к повышению риска смерти больных с ХСН (класс рекомендаций Ia уровень доказанности A [3]). В случае наличия непереносимости ингибиторов АПФ, доктор обязан прописать сартаны в качестве замены. Эффективность использования препарата группы ингибиторов или сартанов зависит от наличия у пациента непереносимости ингибиторов, проблем с почками или легкими, а доза препарата рассчитывается исходя из показателя среднего давления за 5 дней. Данную зависимость можно представить в виде функций:

$$e'_{is} = f_3(R_i, dis),$$

$$ds_{is} = g_3(pr_{avg5}),$$

где  $R_i$  — параметр, отвечающий за непереносимость пациентом препаратов группы ингибиторов АПФ (принимает значение 1 в случае присутствия непереносимости и 0 при ее отсутствии).

В результате мы получили набор функций и их параметров для оценки по каждому из критериев.

## 2. Формирование экспертной базы

Каждая из функций  $f_1, f_2, f_3$  преобразует данные пациента в оценку, которая определяется на интервале  $[0, 10]$ . В ходе исследования не удалось однозначно решить задачу представления функций оценки в виде формул от входных параметров, поэтому было решено произвести оценку частных случаев для каждого из критериев, составив тем самым дискретный набор известных значений функции, который мы именуем как экспертная база. По собранному дискретному набору можно производить поиск промежуточных значений функций. Такой же подход будем использовать и для функций  $g_1, g_2, g_3$ , однако в этом случае будет происходить расчет рекомендуемой дозы.

Для начала разделим входные параметры функций  $f_1, f_2, f_3, g_1, g_2, g_3$  на два типа: числовые параметры и параметры с фиксированным набором возможных значений. К числовым параметрам относятся возраст  $a$ , пульс  $pl$ , давление  $pr$  — все эти параметры имеют в качестве своих значений действительные числа. Стоит также отметить, что параметр давление представляет собой комбинацию двух числовых параметров: систолического  $pr^{sys}$  и диастолического  $pr^{dia}$  давления. К параметрам с фиксированным набором возможных значений стоит отнести непереносимость пациента определенной группы препаратов  $R_m$ , тип препарата  $tp_m$  и наличие сопутствующих заболеваний  $dis$ . Рассмотрим каждый из них в отдельности.

- ♦ Учет параметра непереносимости группы препаратов  $R_m$  позволяет верно скорректировать курс лечения пациента в зависимости от проявляющихся аллергических реакций. В оценке этот параметр призван снижать эффективность одних лекарственных средств в пользу других, наименее безвредных для пациента. Поэтому параметр принимает всего два значения: 0 и 1, где 0 говорит об отсутствии у пациента непереносимости, а 1 — о её наличии.
- ♦ Параметр тип препарата  $tp_{an}$  позволяет произвести более точную оценку эффективности применения препарата относительно текущих показателей телемониторинга и качества самого лекарственного средства. Данный параметр для каждой группы препаратов имеет фиксированный набор значений в виде перечисления активных лекарственных веществ для рассматриваемой группы. Отдельно взятые марки препаратов не только распределяются по типам, но и помечаются в качестве оригинального или альтернативного лекарственного средства, что

позволяет определять коэффициент  $k$  в формуле 2.6. К этому параметру мы отнесем и значение «Не принимает», так как игнорирование приема препарата должно оцениваться отдельно и может иметь разную оценку для различных случаев показателей здоровья, полученных при помощи телемониторинга.

- ◆ Сопутствующие заболевания пациента было решено представить в виде одного параметра, который изменяет свое значение в зависимости от набора имеющихся на текущий момент у пациента проблем со здоровьем, осложняющих ХСН. Значение параметра можно представить в виде числа, двоичная запись которого будет показывать наличие или отсутствие определенного заболевания [2]. В рассмотрение берутся следующие заболевания: диабет, заболевания почек, тяжелая форма сердечной недостаточности, мерцательная аритмия, заболевания легких, потенция, гинекомастия (рост груди у мужчин). В результате получаем конечный набор возможных значений параметра сопутствующих заболеваний, определенный целыми числами на интервале  $[0, 127]$ . К примеру, для пациента, у которого есть проблемы с почками, диабет и мерцательная аритмия значения параметра будет равным 11. Такая схема упрощает хранение и дальнейшее обращение к ним.

Формирование экспертной базы подразумевает расчет значений функций  $f_1, f_2, f_3, g_1, g_2, g_3$  на дискретном множестве параметров исходя из нескольких экспертных мнений. В качестве параметров будем выбирать узлы равномерной сетки, построенной в  $n$ -мерном пространстве для каждой отдельно взятой функции, где  $n$  — число параметров функции. Стоит отметить, что для параметров с фиксированным набором возможных значений сетка будет строиться по каждому значению из набора, однако исключением является параметр, отвечающий за сопутствующие заболевания пациента, так как не все заболевания влияют на результат отдельно взятой функции, поэтому брать в рассмотрение стоит только определенное подмножество значений параметра. Выбор значений для параметров может быть произвольным, то есть без соблюдения определенного шага.

Для каждого критерия требуется разработать оценочную форму. В данном исследовании оценочные формы были представлены  $n$ -мерными матрицами, отображенными в двухмерные таблицы, где  $n$  — число входных параметров для каждой рассматриваемой функции критерия оценки. Далее разработанные формы передаются на заполнение экспертной группе.

В конце заполненные оценочные формы вносятся в экспертную базу путем взвешенного усреднения зна-

чений для каждого отдельно взятого набора параметров, где весом значения выступает рейтинг доктора, выставивший это значение [4].

Кроме этого для оценок по критериям, связанным с принимаемыми препаратами, требуется получить следующую информацию о препаратах:

- ◆ коэффициент понижения эффективности препарата в случае применения пациентом альтернативного (не оригинального) лекарственного средства, отличного от прописанного;
- ◆ целевая доза к применению;
- ◆ смертельная к применению доза препарата.

Для сбора требуемых данных попросим каждого эксперта расписать все возможные оригинальные и альтернативные лекарственные средства для групп бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов АПФ, сартанов и указать их зависимости (оригинальный / альтернативный). Для каждого из препаратов мы заполним информацию о целевой и смертельной дозе. Но для вычисления коэффициента потребуется сформировать оценочную форму и представить экспертной группе на заполнение, так как данное значение необходимо высчитывать исходя из опыта докторов. На основе произведенных экспертных оценок мы сможем найти взвешенное усредненное значение требуемого коэффициента для каждого из альтернативных препаратов.

По окончании мы получим дискретные наборы значений для каждой из функций оценки  $f_1, f_2, f_3, g_1, g_2, g_3$  и полную информацию о препаратах. Полученных данных достаточно для того чтобы произвести оценку состояния здоровья по каждому критерию для любого набора входных параметров (любой точки) посредством интерполирования.

### 3. Интерполирование функций оценки

Проводить интерполяцию по параметрам с фиксированным набором возможных значений не имеет смысла, так как при формировании базы экспертных оценок были рассмотрены все значения данных параметров, а необходимости в расчете промежуточных значений нет. Поэтому интерполяцию будем проводить только по числовым параметрам. Это позволит сократить время расчета, так как в этом случае мы фиксируем часть параметров функции, производя тем самым выборку подмножества из дискретного множества вычисленных значений экспертной базы для последующей интерполяции.

В качестве метода интерполяции возьмем метод радиальных базисных функций. В этом методе вычисление

значения выбранной функции  $f_1, f_2, f_3, g_1, g_2, g_3$  (обозначим выбранную функцию за  $\varphi$ ) в произвольной точке  $x_a$  находится как линейная комбинация значений радиальных базисных функций (РБФ):

$$\varphi(x_a) = \sum_{i=1}^n \lambda_i B(d_{ai}),$$

где  $d_{ai}$  — расстояние между точкой, для которой происходит вычисление, и  $i$ -ой выборочной точкой экспертной базы,  $\lambda_i$  — коэффициент  $i$ -ой выборочной точки,  $B$  — радиальная базисная функция, аргументом которой является расстояние.

РБФ является ядерной функцией, которая определяет оптимальные веса, применяемые к точкам данных во время интерполяции. Существует множество разновидностей РБФ, но мы возьмем в качестве РБФ наиболее часто используемую мультиквадратичную функцию, которая является наилучшей с точки зрения построения гладкой поверхности, проходящей через экспериментальные точки [5]:

$$B(d) = \sqrt{d^2 + \varepsilon^2},$$

где  $d$  — расстояние (с учетом анизотропии) от точки интерполяции до выборочной точки,  $\varepsilon^2$  — коэффициент сглаживания, значение которого будем определять как половину среднего расстояния между точками выборки.

Коэффициенты  $\lambda_i$  получают решением системы  $n$  уравнений, которые составляются из условия точной интерполяции — прохождения выходной поверхности через значения  $\varphi$  в  $n$  выборочных точках:

$$\sum_{i=1}^n \lambda_i B(d_{ij}) = \varphi(x_j)$$

Неизвестными в уравнениях являются  $n$  коэффициентов  $\lambda_i$ . И последовательность действий для определения  $\lambda_i$  включает: вычисление расстояний между всеми выборочными точками ( $d_{ij}$ ), вычисление по ним значений РБФ ( $B(d_{ij})$ ), решение системы уравнений.

В итоге мы получаем возможность расчета значений в произвольных точках функций оценки по каждому из критериев  $f_1, f_2, f_3$ , и функций расчета рекомендованной дозы  $g_1, g_2, g_3$ , на основе данных из экспертной базы.

#### 4. Практическое применение

Результаты проведенного исследования были интегрированы в упомянутую ранее платформу удаленного

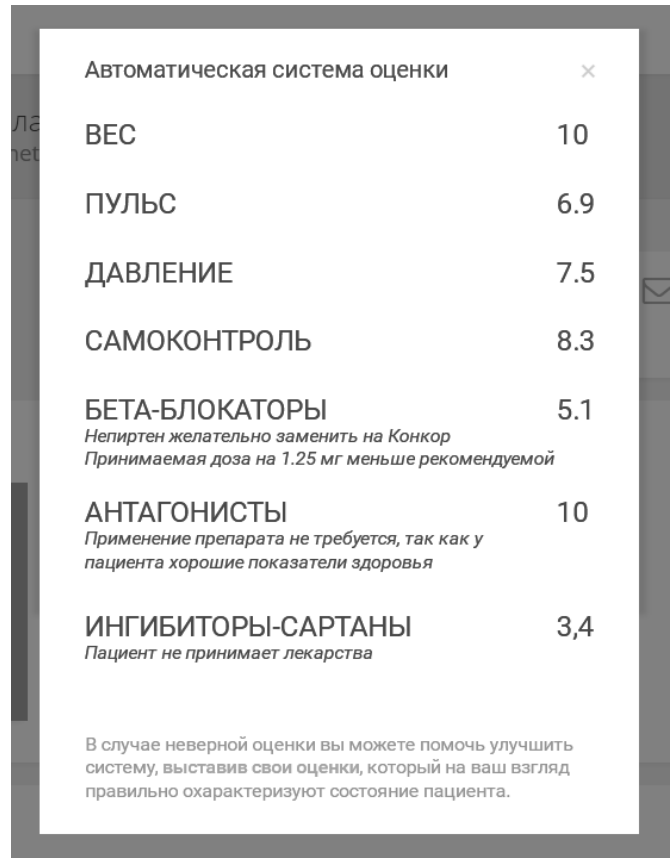


Рис. 1. Окно в панели доктора с результатами оценки пациента с ХСН со следующими показателями: женщина 64 года, с сахарным диабетом и атеросклерозом, имеющая среднее значение частоты пульса за 3 дня 72 удара в минуту, среднее значение давления за 5 дней — 112/75 мм.рт.ст., за 3 дня — 113/74 мм.рт.ст., принимающая лекарства группы бета-блокаторы марки Непиртен в дозировке 3.75 мг. в сутки и не принимающая лекарства группы антагонисты и ингибиторы-сартаны

мониторинга. Пример представления оценки в панели доктора можно увидеть на рисунке 1.

На текущий момент реализация алгоритма оценки представлена только докторам в качестве инструмента рекомендательного характера в панели. Кроме отображения самой оценки, мы имеем возможность отображать и текстовые рекомендации исходя из компонентов общей формулы оценки (1). Так, если для текущих показателей здоровья пациента другой тип лекарственных средств, отличный от применяемого, имеет высшую оценку, то доктору будет рекомендовано прописать препарат с другим активным лекарственным веществом. Кроме этого мы

можем отобразить разницу между принимаемой дозой и рекомендуемой. Если доктор не согласен с произведенной оценкой, он может проставить свои значения оценки для текущего пользователя и в экспертную базу данных запишется новое значение в соответствии с алгоритмом улучшения экспертной базы, описанным в работе [4].

Таким образом, мы получаем возможность производить автоматическую оценку состояния здо-

ровья пациента по присылаемым данным телемониторинга и принимаемым лекарствам, а также информировать об этой оценке пациента и доктора. Результаты исследования могут быть использованы для построения общей оценки, вычисленной при помощи агрегирования оценок по семи категориям, которая позволит относить пациентов к определенным группам риска, и прогнозировать их состояние здоровья

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года // Журнал Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14, № 7 (81). С. 379–472.
2. Столяров А.Ю., Гребенникова А. А. Моделирование шкалы оценок состояния здоровья пациента с хронической сердечной недостаточностью на основе данных телемониторинга // Вестник ВолГУ. Серия 1. Математика. Физика. 2016. Вып. 6 (37). С. 155–165.
3. Ponikowski P, Voors A. A., Anker S. D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // European Heart Journal. 2016. Vol. 37. P. 2129–2200.
4. Столяров А. Ю. Формирование экспертной базы для задачи оценки состояния здоровья пациента с хронической сердечной недостаточностью // Материалы XII Международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии», 24–25 апреля 2017 г. Т. 1, С. 104–108.
5. Мальцев К.А., Мухарамова С. С. Построение моделей пространственных переменных (с применением пакета Surfer): Учебное пособие. Казань: Казанский университет, 2014. 103 с.

© Столяров Александр Юрьевич (stolyarovalex@list.ru), Гребенникова Анна Алексеевна (greben50@rambler.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Волгоградский государственный университет