

Диагностика системы гемостаза с применением теории нечетких множеств

А. О. Цибулина¹, О. В. Демкин²

Национальный исследовательский
Томский государственный университет

¹ aotsibulina1986@mail.ru, ² demkinoleg81@gmail.com

Л. Ю. Котловская^{1,2}

¹Национальный исследовательский Томский
государственный университет;

²НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга

lars.ktl@gmail.com

Аннотация. В данной статье предложен новый подход к определению гемостатического потенциала цельной крови, основанный на комплексной физико-математической модели процесса гемокоагуляции и анализа данных глобального теста НПТЭГ с применением теории нечетких множеств.

Целью данного исследования является проведение исследований реологических свойств цельной крови в процессе ее коагуляции и создание метода диагностики гемостатического потенциала для получения новых знаний о фазовых превращениях крови и динамике ее вязкоупругих свойств при гемокоагуляции.

Ключевые слова: гемостаз, гемостатический потенциал, низкочастотная пьезотромбоэластография, нечеткая логика

I. НИЗКОЧАСТОТНАЯ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ (НПТЭГ)

Система гемостаза – биологическая система, регулирующая поддержание функционального состояния гемостатического потенциала (ГП). ГП – интегративная составляющая системы гемостаза, обеспечивающая необходимую текучесть крови и предупреждение ее экстрavasации при повреждении стенок сосуда [1]. Нарушения системы гемостаза могут приводить к тромбемморрагическим осложнениям, которые по-прежнему остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения во всем мире. Это обуславливает необходимость непрерывного исследования системы гемостаза с целью получения новых знаний о механизмах фибриногенеза и нюансах взаимодействия компонент гемостаза для разработки новых и модификации имеющихся алгоритмов диагностики и профилактики развития тромбемморрагических осложнений [2].

Из-за чрезвычайной сложности физико-химических процессов современное знание не отражает полного понимания всех механизмов гемостаза. Получение новых знаний о системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) требует дополнения существующей лабораторной парадигмы исследований системы методами математического моделирования процессов гемокоагуляции и знанием физических механизмов изменения реологических свойств крови в процессе свертывания.

В арсенале гемостазиологических лабораторий существует наличие большого количества методов, что создает иллюзию всестороннего мониторинга гемостатического потенциала [3]. В то же время, существующие методы имеют ряд определенных

недостатков, такие как низкая чувствительность и отсутствие стандартизации, длительность прободготовки, проведение исследований с использованием цитратной плазмы или стабилизированной крови. Неструктурированность и фрагментарность результатов анализов полностью исключает целостное представление о состоянии системы гемостаза.

Вследствие этого особый интерес приобрели глобальные методы оценки состояния системы гемостаза, такие как тест генерации тромбина, тромбодинамика, тромбоэластография и низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ) [4].

Наиболее подходящей является технология низкочастотной пьезотромбоэластографии, позволяющей осуществлять оценку состояния гемостатического потенциала (ГП) [1]. В основе этой технологии лежит резонансно-акустический метод определения вязкоупругих характеристик крови при коагуляции в условиях действия периодических сдвиговых деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых преобразователей [5]. Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии позволяет работать с кровью сразу после ее забора, а регистрация процессов свертывания и изменение агрегатного состояния крови происходит в режиме реального времени [6].

В технологии НПТЭГ результатом измерения динамики агрегатного состояния крови является кривая интегративного состояния полного цикла гемокоагуляции – зависимости амплитуды электрического сигнала пьезоэлектрического датчика от времени $A_i(t)$. На рис. 1 приведена зависимость от времени амплитуды $A_i(t)$ в процессе коагуляции цельной крови здорового добровольца, где каждая точка которой (A_i) определяется состоянием системы в конкретный момент времени исследования (t_i).

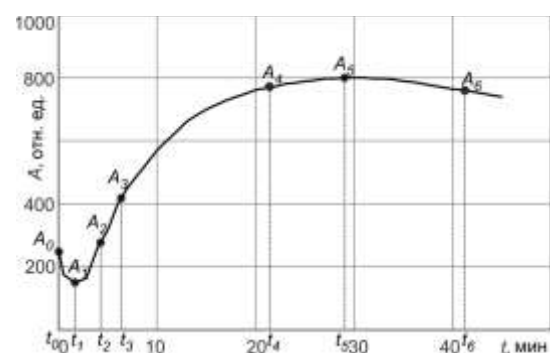


Рис. 1. График изменений агрегатного состояния крови

На кривой определяются следующие параметры: A_0 – начальное значение амплитуды в момент времени t_0 , в относительных единицах; t_1 – период реакции (время от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды $A_{1,}$); t_2 – время достижения амплитуды A_2 ; A_2 – увеличение амплитуды на 100 отн. ед.; t_3 – время свертывания крови (точка желирования), определяется автоматически при измерении tg угла наклона кривой на 50 %; A_3 – величина амплитуды в точке желирования; A_4 – значение амплитуды через 10 мин после достижения точки желирования; t_5 – время достижения максимальной амплитуды (A_5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка); A_6 – значение амплитуды через 10 мин после достижения максимальной амплитуды [1]. Таким образом, технология низкочастотной пьезотромбоэластографии позволяет исследовать всю совокупность этапов свертывания крови и оценить состояние гемостатического потенциала для различных клинических ситуаций.

На рис. 2 приведены результаты коагулографических измерений для трех клинических ситуаций для состояния системы гемостаза: в условиях физиологической нормы и патологии (гипер- и гипокоагуляции). Как видно из рисунка, при переходе от случая гипокоагуляции к гиперкоагуляции, графики смещаются влево-вверх.

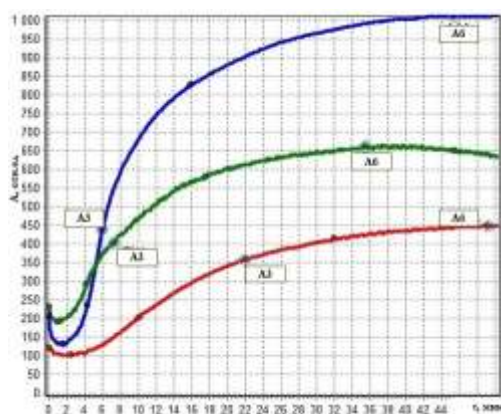


Рис. 2. Поведение кривых НПТЭГ при нормо- (----), гипо- (----) и гиперкоагуляционном (----) состоянии

II. МЕТОД НЕЧЕТКОЙ ЛОГИКИ В СИСТЕМАХ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ

В большинстве случаев, анализируя коагулографические кривые, относящиеся к определенной группе факторов свертывания крови, различия между кривыми, соответствующими разным клиническим ситуациям (гипер- и гипокоагуляция) часто являются неразличимыми, более того, семейства кривых, относящихся к различным клиническим ситуациям, перекрываются между собой. Причиной этого является неполный набор данных и нечеткий характер определения понятия гемостатического потенциала. И как следствие, это приводит к снижению качества диагностики нарушений системы гемостаза и оценки ГП.

Кроме того, применение статистического подхода для повышения достоверности врачебного заключения требует значительного увеличения измеряемых величин, но в каждом индивидуальном случае это не решает проблемы исключения факторов, искажающих диагноз и установление патогенеза заболевания. Устранить эту

проблему можно за счет построения адаптивных нейронечетких систем, относящихся к классу гибридных систем, в основе которых лежат: нечеткая логика, нейронные сети и генетический алгоритм [7]. Поэтому, в настоящее время получили широкое распространение адаптивные нечеткие системы (ANFIS – adaptive neuro-fuzzy systems), где подбор параметров производится автоматически в процессе обучения системы на сведениях, имеющихся в базе данных.

Нечеткое моделирование дает возможность представить знания в виде нечетких правил, что позволяет решить дифференциально диагностические задачи в медицинских исследованиях, поскольку такие модели способны к самообучению на основе самоанализа имеющихся данных, с учетом ошибок классификации и адаптации к ним.

Процесс формирования выводов на основе нечеткой логики включает в себя следующие этапы:

1. Среди всего множества входных данных $X = \{x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_N\}$, описывающих объект, выбираются целевые показатели для определенного заболевания:

$$X_c = \{x_{c1}, x_{c2}, \dots, x_{cm}\} \subset X, m < N, \text{ где все } x_{cj}, j = 1, \dots, m$$

принимают конечное дискретное множество значений.

2. Для каждого из целевых показателей X_{cj} выбирается множество статистически значимых входных данных $X_{jvx} \subset X$.

3. Выполняется операция фаззификации входных данных с учетом их вида распределения.

4. Для каждой входной логической переменной устанавливается терм-множество, задающее интервал ее изменений.

5. Выполняется операция нечеткого вывода на основе разработанной базы правил, устанавливающей взаимосвязь между нечеткими входными и выходными переменными.

6. Производится дефаззификация выходных переменных и получение четкого вывода.

Для выработки заключения в базе знаний системы осуществляется подбор тех правил нечеткого вывода, которые в условной части будут содержать высказывания, включающие входную переменную с установленным в процессе фаззификации лингвистическим значением.

В зависимости от того, какое соглашение принято относительно использования результатов фаззификации, выбирается различное число правил вывода, которые потенциально могут рассматриваться как подходящие для получения заключения.

Необходимо отметить, что задача поиска правил логического вывода имеет самостоятельное значение, так как эффективность алгоритма поиска непосредственно скажется на эффективности всей системы в целом. В соответствии со структурой условной части выбранных правил нечеткой логики должна быть выполнена свертка высказываний с целью получения интегрального условия, соответствующего всей совокупности высказываний в условной части правила.

Дефазификация в системах нечеткого вывод предполагает процесс перехода от функции принадлежности выходной лингвистической переменной к ее четкому (числовому) значению. Цель дефазификации заключается в том, чтобы, используя результаты аккумуляции всех выходных лингвистических переменных, получить количественное значение каждой из выходных переменных, которое может быть использовано исполнительными механизмами системы управления, внешними по отношению к системе нечеткого вывода.

Этап дефазификации считается законченным, когда для каждой из выходных лингвистических переменных будут определены итоговые количественные значения в виде некоторого действительного числа, т.е. в виде: y_1, y_2, \dots, y_s , где s – общее количество выходных лингвистических переменных в базе правил системы нечеткого вывода. Для выполнения численных расчетов на этапе дефазификации могут быть использованы следующие методы: метод максимума функции принадлежности, метод центра тяжести, метод биссектрисы площади, метод левого или правого модального значения [8].

III. ПРИМЕНЕНИЕ НЕЧЕТКОЙ ЛОГИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА

Динамика свертывания крови является индивидуальной характеристикой, зависящей от состояния системы гемостаза человека. При проведении тестов НПТЭГ на группах пациентов и здоровых волонтеров для изучения состояния гемостатического потенциала можно отметить различие в поведении кривой изменения агрегатного состояния крови.

На рис. 3 представлены результаты измерения амплитуд сигнала пьезоэлектрического датчика в процессе коагуляции цельной крови для трех групп пациентов, по 20 человек в каждой, в условиях физиологической нормы и патологии (гипокоагуляция и гиперкоагуляция).

Как видно из рисунков для каждой группы пациентов характерен довольно значительный разброс коагулограмм, что приводит к перекрыванию областей, принадлежащих разным клиническим условиям и неопределенности интервалов для оценки ГП. В таких случаях наиболее эффективным оказывается метод обработки данных, основанный на нечеткой логике с применением математического аппарата теории нечетких множеств.

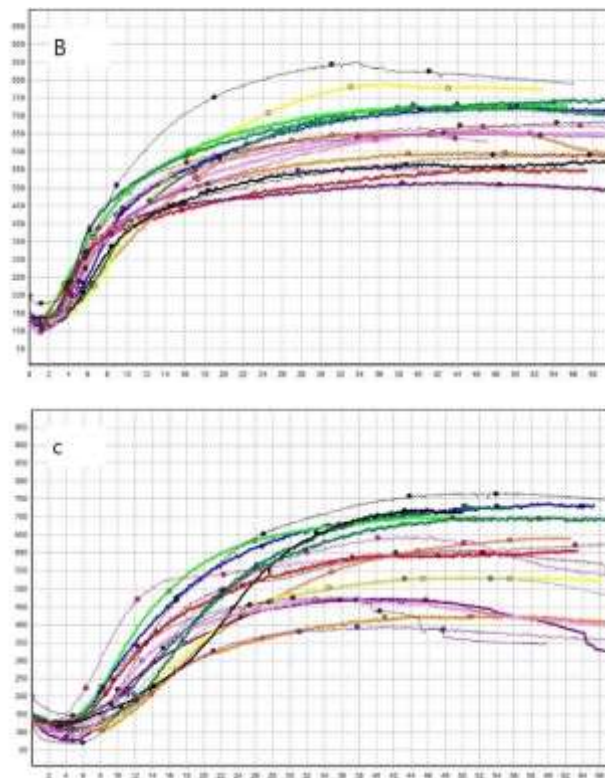
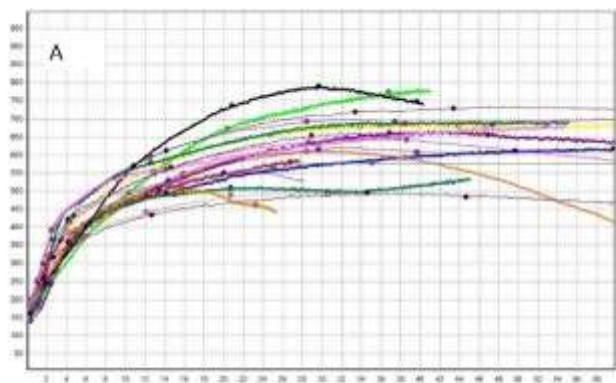


Рис. 3. Коагулограммы цельной крови пациентов: А - гиперкоагуляция; В - здоровые пациенты; С - гипокоагуляция

На рис. 4 отдельно выведены коагулограммы с граничными для каждой группы пациентов значениями амплитуд сигнала пьезоэлектрического датчика, где красным, синим и зеленым цветом отображены области значений амплитуд, соответствующие гиперкоагуляции, гипокоагуляции и здоровым пациентам, соответственно.

Нечеткость в определении ГП для каждой группы обусловлена интервалами значений амплитуд в каждой из групп. Для оценки ГП мы использовали соответствующие функции принадлежности для каждой области изменения амплитуд.

В качестве логической переменной «Гемостатический потенциал», мы задали терм-множество нечетких значений переменной: *низкий, нормальный, высокий*.

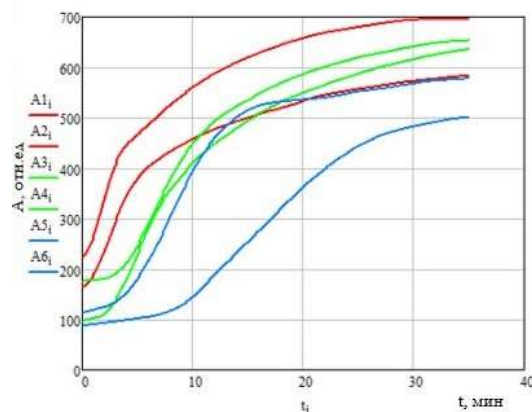


Рис. 4. Области изменения амплитуд сигнала пьезоэлектрического датчика: А1_і, А2_і – гиперкоагуляция; А3_і, А4_і – нормокоагуляция; А5_і, А6_і – гипокоагуляция

В качестве исходного набора лингвистических данных выбран следующий набор индикаторов для каждой группы пациентов: положение максимума на первой производной от функции $A(t)$, определяющей максимум концентрации тромбина; расстояние между максимумами первых производных $\frac{dA(t)}{dt}$, определяющее интервал значений нарабатанного тромбина; полуширина контура генерации тромбина, определяющего характерное время наработки фибрина (рис. 5).

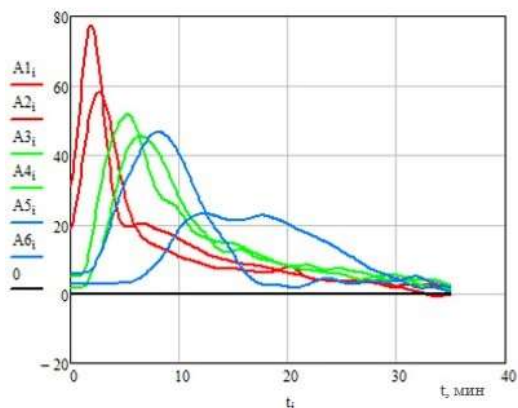


Рис. 5. Первые производные $A'(t)$ по времени для каждой группы пациентов: A_{1i} , A_{2i} – гиперкоагуляция; A_{5i} , A_{6i} – гипокоагуляция; A_{3i} , A_{4i} – нормакоагуляция

На рис. 5 видно, что в первые моменты времени, увеличение концентрации тромбина незначительно и линейно зависит от времени, но далее наблюдается нелинейный рост (генерация) тромбина, что соответствует включению положительной обратной связи в каскаде ферментативных химических реакций. Максимум концентрации тромбина достигается в момент времени, при котором вторая производная по времени от экспериментальной кривой зависимости от времени амплитуды колебания пьезоэлектрического датчика, равна нулю (точка перегиба на графике функции $\frac{dA(t)}{dt}$).

Исходя из интервалов изменения входных данных, сформирована база логических правил для определения выходной логической переменной «Гемостатический потенциал». Расчеты по оценке гемостатического потенциала проводились с использованием

программного пакета MATLAB 2015b, модуль FUZZY LOGIC TOOLBOX.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод оценки гемостатического потенциала с применением аппарата нечеткой логики на основе данных глобального теста НПТЭГ. Результаты расчета гемостатического потенциала для трех клинических случаев дает возможность усовершенствовать диагностику пограничных состояний системы гемостаза.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность д-ру физ.-мат. наук, проф. Демкину В.П., д-ру мед.наук, проф., члену-корреспонденту РАН Удуду В.В. за опыт переданный в процессе научных исследований и чуткое наставничество, а также канд. физ.-мат. наук, доценту Мельничуку С.В. – в подготовке расчетов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Тютрин И.И., Удуд В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета. 2016. 170 с.
- [2] Mehic D., Pabinger I., Ay C., Gebhart J. Fibrinolysis and bleeding of unknown cause // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2021. 5(3). P. e12511. doi: 10.1002/rth2.12511.
- [3] Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.
- [4] Мустафин И.Г., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А., Тимошкова Ю.Л., Атаянц К.М. «Глобальные методы исследования системы гемостаза в современной акушерской практике // *Казанский медицинский журнал*. 2019. №6. С. 958–964.
- [5] Демкин В.П., Мельничук С.В., Удуд В.В., Тютрин И.И., Демкин О.В. Физические принципы метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для изучения реологических свойств цельной крови // *Изв. вуз. Физика*. 2019. Т. 62. № 6. С. 47–56.
- [6] Удуд В.В., Тютрин И.И., Котловская Л.Ю., Соловьев М.А., Жуков Е.Л., Ластовецкий А.Г., Бородулина Е.В., Котловский М.Ю. Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии в оценке гемостатического потенциала // *Вестник новых медицинских технологий, электронны журнал*. 2016. № 4. С.104–113.
- [7] Кобринский Б.А. Нечеткость в медицине и необходимость ее отражения в экспертных системах // *Врач и информационные технологии*. 2016. №5. С.6–14.
- [8] J. Greeda, A. Mageswari, R. Nithya. A study on fuzzy logic and its applications in medicine// *International Journal of Pure and Applied Mathematics*. 2018. Volume 119. No. 16. P. 1515-1525.