

УДК 614.1:312

Д.Ш. Газизова, д-р мед. наук

Математическая кардиология – клинические результаты

Математические модели, методы и средства позволяют перейти от среднестатистических нормативов к индивидуальной терапии. *Материал.* Поддержка решений врача при лечении ОН 20000 больных с 1973 по 2010 г. *Методы.* Мониторно-компьютерный on-line анализ в RTE. *Результаты.* Получены клинико-математические решения для кардиотонической терапии сложных тяжёлых больных с острой левожелудочковой недостаточностью, сопровождающейся спазмом резистивных сосудов, дилатацией ёмкостных и другими патологическими, компенсаторными, гомеостатическими и др. процессами. Наиболее выражены компенсаторные реакции ёмкостных сосудов при снижении сердечного индекса. Гомеостатическая стабилизация артериального давления детерминируется периферическим сосудистым сопротивлением. Защитные реакции правого желудочка сердца предотвращают перегрузку левого желудочка. Показана необходимость для адекватной терапии разделения патологических и адаптивных реакций. *Вывод.* Математическая кардиология открывает принципиально новые возможности лечения острой сердечной недостаточности, делает необходимым резко повысить уровень преподавания математических дисциплин в медвузах.

Mathematical models, methods and means make it possible to pass from the mean statistical norms to the individual therapy. *Material.* Support of physician's decision making during the acute heart failure treatment of 20000 patients from 1973 for 2010. *Methods.* Monitor-computer on-line analysis in RTE. *Results.* The clinical-mathematical solutions for inotropic therapy of serious patients with acute heart failure which is accompanied by the spasm of the resistive vessels, and the dilation of capacitive and by other pathologies, compensating, homeostatic, etc processes are obtained. Necessity of division of pathological and adaptive reactions of patient into disease and intensive treatment is shown. The compensatory reactions of capacitive vessels to heart index reduction, the homeostatic arterial pressure stabilization with the aid of the general peripheral resistance, the protective reactions of the right ventricle, which prevent the overload of the left,

and also increase the right ventricle contractility and heart rate to hypovolemia are most manifested. *Conclusion.* The mathematical cardiology discovers the fundamentally new possibilities of treating the acute heart failure, makes it necessary to increase the level of the mathematical disciplines teaching in the medical high schools.

Введение

Принципиально новая возможность, которую вносят математические модели и методы в кардиологическую интенсивную терапию – это помощь в обеспечении индивидуальной алгоритмической терапии. По сути - это переход от среднестатистических рекомендаций к оперативному on-line и в RTE синтезу терапии в соответствии с ситуацией и персональным состоянием больного.

Основная часть

Используем относительные величины

$$\xi_k = \left| \ln \frac{f_k}{f_k} \right|, \text{ где}$$

ξ_k – относительная оценка изменения k-ой функции, f_k – текущее значение, f_k с чертой – опорное. С их помощью ранжируем измеряемые показатели, расположив их по степени отклонения от нормальных или каких-либо других базовых значений. Например, если СИ = 2.04, АД = 107, ВД = 15.3, ЧСС = 76, ЛАД = 39, ЛВД = 23, ΔОЦК = 0, VO2 = 140 и т.д., и опорные значения – СИ = 3.06, АД = 94, ВД = 9.0, ЧСС = 76, ЛАД = 26, ЛВД = 13, ΔОЦК = 0, VO2 = 142, то упорядоченные относительные величины составят следующий ряд: $\xi_{\text{лвд}}=0.57$, $\xi_{\text{вд}}=0.53$, $\xi_{\text{си}}=0.41$, и т.д.

На экран монитора выводится для удобства относительная оценка, показывающая в какую сторону (увеличения или уменьшения) и во сколько раз изменится каждый показатель (исключена асимметрия при увеличении и уменьшении показателя):

$$\xi'_k(f_j) = \left| \text{sign} \ln \frac{f_k}{f_k} \right| e^{\left| \ln \frac{f_k}{f_k} \right|}$$

Знак «минус» соответствует уменьшению оцениваемой величины, знак «плюс» - увеличе-

нию: $\xi'_{\text{лвд}} = 1,76$, $\xi'_{\text{вд}} = 1,7$, $\xi'_{\text{си}} = 1,5$, и т.д. Если величина превышает опорную, она вычисляется делением измеряемой величины на опорную; если измеряемая величина меньше опорной, то – делением опорной величины на измеряемую. Чтобы не задумываться, в какую сторону произошло изменение, перед числом ставится знак + или –.

Затем находится оценка, отклонившаяся от благополучной величины в наибольшей степени:

$$j = \operatorname{argmax}_k \xi_k$$

$$\xi_k = \left| \ln \frac{f_k}{\bar{f}_k} \right|, \quad k = \overline{1, N^f}$$

Здесь N^f – количество измеряемых показателей функции.

Выделение наиболее измененных и упорядочение всех измеряемых показателей передадим компьютеру, он будет представлять на дисплей результаты обработки каждого измерения, поскольку врач должен не отвлекаться от больного.

Ранее мы выделили наиболее измененную функцию. Аналогично находим индекс свойства, изменение которого (свойства) вносит наибольший вклад в сдвиг наиболее измененной в сторону патологии функции. Этим свойством будем считать свойство (i), замена значения которого на опорное приводит наиболее измененную функцию (j) в максимальной степени к норме (т.е. при нормализации i-го свойства отклонение функции j от нормы меньше, чем при нормализации любого другого свойства):

$$i = \operatorname{argmin}_k \xi_{j,k}, \quad k = \overline{1, N^p},$$

$$\xi_{j,k}(f_j) = \left(\ln \frac{f_j(\bar{p}_k)}{\bar{f}_j} \right), \quad k = \overline{1, N^p}.$$

Здесь N^p – количество рассматриваемых свойств, $\xi_{j,k}$ – относительная оценка j-й функции при нормализованном i-ом свойстве.

Теперь заменим в наборе свойств, характеризующем текущее состояние больного, значение свойства, оказавшего наибольшее влияние на наиболее измененную функцию, на значение того же свойства, но из норматива благополучных больных (той же нозологии для того же этапа лечения). Это поведет к изменению оценок всех функций, что позволит выявить влияние найденного свойства на состояние ССС, и найти новую наиболее измененную в сторону патологии функцию:

$$\eta_{ki}(f_k) = \ln \frac{f_k(\bar{p}_i)}{\bar{f}_k}, \quad k = \overline{1, N^f},$$

где η_{ki} – значение i-го свойства кровообращения, \bar{p}_i – значение нормы i-го свойства кровообращения, $f_k(\bar{p}_i)$ значение j-й функции при нормализации i-го свойства.

Подытожим, введенная процедура позволяет найти свойство, обуславливающее основной патологический или ведущий адаптивный процессы. Этого не достаточно.

Только в редких случаях при самой простой патологии нормализация свойства, оказавшего наибольшее влияние на наиболее измененную функцию, переводит кровообращение в благополучное состояние (норму).

Поскольку нужно дифференцировать патологические изменения от адаптивных и выявить патологические и адаптивные реакции второго порядка, описанная процедура рекуррентно повторяется.

Находится, аналогично предыдущему, свойство, которое оказало наибольшее влияние на наиболее измененную функцию после нормализации и т.д.

В связи с этим после нормализации повторно ищется, как это уже было описано выше, наиболее измененная функция. Потом найдем, аналогично предыдущему, свойство, которое оказало наибольшее влияние на наиболее измененную функцию после нормализации.

Рассмотренные процедуры выявления наиболее измененной оценки функции, свойства, оказывающего на нее наибольшее влияние, и затем нормализации последнего выполняются в цикле до тех пор, пока наибольшее изменение функции не станет меньше, чем погрешность измерения или заданный порог значимости. Вся процедура может проходить под контролем или автоматически. При этом можно менять пороги значимостей, выбирать на каждом этапе оценки функции и свойства, отличные от предлагаемых программой, менять последовательность нормализаций и т.п. Программа будет одновременно считать как вариант, предлагаемый врачом, так и строго алгоритмический, и представлять на экран промежуточные и окончательные результаты.

Одним из результатов применения описанной технологии оказалось выделение диагностическим алгоритмом изменений, которые пришлось отнести не к патологическим, а к адаптивным: защитным и компенсаторным сдвигам. Для правильной оценки состояния больного их пришлось включить в диагноз и учитывать при выборе лечения.

В результате программа предложит алгоритмический диагноз и варианты врача в соответствии с его корректирующими действиями.

Опережающая имитация с проверкой по обратной связи обеспечивает постоянную настройку моделей и решений.

Итак, рассмотренные процедуры выявления наиболее измененной оценки функции, свойства, оказывающего на нее наибольшее влияние, и затем нормализации последнего выполняются в цикле до тех пор, пока наибольшее изменение функции не станет меньше, чем погрешность измерения или заданный порог значимости.

Рассмотрим, как провести кардиотоническую поддержку при сложной левожелудочковой острой сердечной недостаточности используя диалог с ПК.

Цель лечения – уменьшение левожелудочковой недостаточности. Количественный критерий – индекс насосного коэффициента левого желудочка сердца (ИЛЖ). Индекс насосного коэффициента левого желудочка определяется сердечным индексом, деленным на левопредсердное давление:

$$\text{ИЛЖ} = \text{СИ} / \text{ЛВД} \text{ л} / (\text{мин} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{мм рт.ст.}).$$

Хотя терапия направлена на максимизацию индекса насосного коэффициента левого желудочка сердца, контроль за состоянием правого желудочка, почек, лёгких, перфузии мозга и др. тканей должен вестись непрерывно. Относительные оценки их состояния должны быть изменены в сторону патологии меньше, чем левожелудочка [1].

Терапия должна соответствовать рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (см. также рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по лечению острой и хронической сердечной недостаточности [2]). Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов нужно ввести в мониторно-компьютерную систему так, чтобы они были доступны в диалоге, а соответствующие состоянию больного автоматически отображались. В мониторно-компьютерную систему должны быть введены рост, вес, возраст, особенности, противопоказания к сильнодействующим препаратам.

Дополнения и изменения нормативов должны быть оправданы и обоснованы ситуацией и состоянием больного. Применение математических средств, пока ещё экономически затратных и требующих высокого профессионализма, оправдано при сложных, нетипичных, индивидуально специфических состояниях.

Перед определением терапии нужно провести, используя возможности Автоматизированной системы обеспечения решений врача,

оптимизацию уже назначенных лечебных препаратов. Для этого используется опережающее моделирование и коррекция по обратной связи. Наиболее эффективен виртуальный синтез терапии на модели с реализацией в реальном времени и с последующей коррекцией модели и терапии:

Предположим что на этапе диагностики, выявлена, как это рассмотрено ранее, причина, обуславливающая нарушение кровообращения и затем назначен препарат, корригирующий это нарушение. Тогда лечебный эффект терапевтического воздействия или дозы (G) оценивается изменением свойства (слабого звена, ΔD) в ответ на изменение дозы $\Delta D / \Delta G$. При этом решение об уменьшении, увеличении дозы, а также отмене препарата принимается, учитывая, что,

$$\text{если } \Delta D(G) / [\Delta G(t) \cdot (\bar{D} - D)] > 0, \text{ то } G(t + \tau') > G(t),$$

$$\text{если } \Delta D(G) / [\Delta G(t) \cdot (\bar{D} - D)] < 0, \text{ то } G(t + \tau') < G(t),$$

где $\Delta D(G)$ - изменение свойства в ответ на изменение дозы препарата; $\Delta G(t)$, \bar{D} - желаемое значение, θ - период контроля, $\tau' = \left\{ \frac{t}{T} \right\} T$. Опишем алгоритм словами.

Если при изменении препарата или его дозы оценка "слабого звена" приближается к желаемому значению, то на следующем шаге контроля (через 1-30 минут) дозу можно вновь изменить в ту же сторону.

Если при изменении дозы оценка "слабого звена" удаляется от желаемого значения, то на следующем шаге контроля дозу вводимого лекарства следует изменить в обратную сторону.

Если же в ответ на изменение дозы оценка "слабого звена" не меняется или меняется незначительно, то целесообразно применить описанную процедуру к свойству, изменение которого имеет второе значение (ранг) в исследовании патологических сдвигов.

Целесообразно также (при отсутствии реакции на терапию) оценить возможность смены лекарственного препарата, таким образом, чтобы свойство, характеризующее слабое звено, было более чувствительно к нему, а препарат более специфичен.

При отсутствии эффекта в течение 10-50 мин. желательно повторить диалог с ЭВМ с целью уточнения компенсаторных реакций, сопутствующих патологических изменений и количественной оценки слабого звена.

При отсутствии положительной реакции на стандартное по ESC лечение и на описанную выше его коррекцию алгоритмическими методами необходим переход к интеллектуальным методам с опережающим моделированием, инва-

живному мониторингованию, особому вниманию к ЭКГ, эхокардиографическому исследованию.

При левожелудочковой острой сердечной недостаточности индекс насосного коэффициента левого желудочка сердца в наибольшей степени из всех параметров сердечно-сосудистой системы изменён в сторону патологии. Его величина обычно ниже 0,14–0,1. Применение кардиотоников считается опасным (рекомендации ВНОК и ESC). В соответствии с нашим опытом, это отношение к кардиотоникам обусловлено тем, что кардиотоническая поддержка требует двухпараметрической итерационной тактики лечения.

Назначение кардиотоника на первых порах улучшает индекс насосного коэффициента левого желудочка сердца. Вследствие этого растут сердечный индекс, артериальное давление и нагрузка. При левожелудочковой острой сердечной недостаточности энергетический резерв миокарда мал, он быстро истощается и дозу кардиотоника приходится повышать и т.д. В результате лечение не эффективно, а действие больших доз кардиотоников имеет негативные последствия. Совместное назначение кардиотоника и вазодилатора улучшает ситуацию, т.к. артериальное давление не растёт или растёт в меньшей степени. Однако, выбор адекватного соотношения доз составляет проблему.

1. Необходимо начать с артериального (например, нитропруссид) вазодилатора, повышая дозу до тех пор, пока систолическое артериальное давление не упадёт на 10 – 20%, но не ниже 50 (диастолическое артериальное давление не ниже 42 - 45).

2. Затем вводится кардиотоник (например, добутрекс), начиная с минимальной дозы и до тех пор, пока давление не повысится на 10-20% примерно до первоначальной величины. Контролируется индекс насосного коэффициента левого желудочка сердца. Даже если недостаточность сердца уменьшается, сердечный индекс и артериальное давление растут, увеличение дозы кардиотоника нужно прекратить, т.к. растёт нагрузка и это может привести с некоторой задержкой к снижению индекса насосного коэффициента левого желудочка.

3. Если результат недостаточен, переходим к пункту 1. Доза вазодилатора вновь увеличивается до тех пор, пока нагрузка давлением не упадёт.

4. Если требуется дальнейшее увеличение индекса насосного коэффициента левого желудочка сердца, выполняем пункт 2. Теперь нужно вновь увеличить дозу кардиотоника, так, чтобы артериальное давление выросло, но не более чем, по нашему опыту, на 20%. Если в ходе

лечения сердечный индекс, артериальное давление и индекс насосного коэффициента левого желудочка сердца начнут после одной из итераций расти без увеличения дозы препаратов, то нужно снизить дозу препарата. Мощность левого желудочка не должна превышать 0,3 Вт при тяжёлой острой сердечной недостаточности и 0,6 Вт, если состояние сердечно-сосудистой системы больного не вызывает опасения.

Мониторно-компьютерный анализ в диалоге с врачом, on-line и в реальном времени делает эту тактику лечения (выполняющую опережающую имитацию на индивидуализированной математической модели; В.И. Бураковский и др. 1974 – 1994; В.А. Лищука и Л.А. Бокерия 2006 - 2008; Д.Ш. Газизова, 1983), эффективной, помогающей надёжно найти наилучшее для каждого больного индивидуальное лечение [3-6].

Для того, чтобы можно было удобно врачу в режиме реального времени использовать математические модели и методы при лечении больных с острыми расстройствами сердечно-сосудистой системы, потребовалось создать специфические методы, программы и технологии: обеспечивающие индивидуализацию, объединение функциональных и морфологических (3D) моделей, средства представления результатов, реализовать программно метод слабого звена, выбора, а также методики коррекции и оптимизации терапии, алгоритмы оценки качества лечения, методы работы в PTE и on-line.

Клинический опыт применения методов и моделей позволяет соблюсти баланс между их адекватностью и конструктивностью. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН имеет 35 летний опыт применения математических моделей. За это время обследовано более 20000 больных. В среднем больной наблюдался 20 часов, в течении которых в Автоматизированной системе обеспечения решений врача или компьютерной базе знаний DOCVUE поступало от 100 тыс. до 1 млн. измерений, вычислений и рекомендаций. В этой работе участвовали многие врачи Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева и др. клиник: В.П. Керцман, С.В. Цховребов, Г.В. Кичкина-Лобачёва, Д.Ш. Газизова, Е.С. Никитин, А.А. Спиридонов и др. Основные результаты обобщены в статьях В.А. Лищука и Л.А. Бокерия «Математические модели и методы в интенсивной терапии: сорокалетний опыт» [6]. Некоторые новые результаты даны также в последних публикациях Л.А. Бокерия, В.А. Лищука, Д.Ш. Газизовой, Л.В. Сазыкиной, 2009 г.

Выводы

Математическая кардиология открывает принципиально новые возможности перенесения опыта лечения острой сердечной недостаточности на хронические формы, и использования его в широкой клинической практике. В свою очередь это, вероятно, приведет к необходимости повысить уровень преподавания математических дисциплин в медицинских вузах.

Литература

1. Бокерия Л.А., Лищук В.А., Газизова Д.Ш. Система показателей кровообращения для оценки состояния, выбора и коррекции терапии при хирургическом лечении ишемической болезни сердца (нозологическая норма). Руководство. М., 1998. – 49 с.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // European Heart Journal. – 2008. – V.29. – P.2388–2442.
3. Бураковский В.И и др. Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии.- М.: Машиностроение, 1980. - 186 с.
4. Бураковский В.И., Лищук В.А., Газизова Д.Ш. Классификация и диагностика острых нарушений кровообращения с помощью математических моделей. – Киев, 1983. – 29 с. (Препринт АН УССР, Ин-т кибернетики им. В.И.Глушкова; 83-47)
5. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
6. Лищук В.А. Бокерия Л.А., Математические модели и методы в интенсивной терапии: сорокалетний опыт. К 50-летию НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Части 1-4. // Клиническая физиология кровообращения. – 2006–2007.