

3. *Беляев А.М., Гафтон Г.И., Гусейнов К.Д. и др.* Новые подходы к лечению злокачественных новообразований с использованием перфузионных технологий // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 2. С. 214-220.
4. *Лопота А.В., Грязнов Н.А., Харламов В.В. и др.* Актуальность нормотермической перфузии печени *ex vivo* при трансплантации // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015. Т. 174. № 2. С. 124-129.
5. *Monbaliu D., Pirenne J., Talbot D.* Liver Transplantation Using Donation after Cardiac Death Donors // Journal of Hepatology. 2012. Vol. 56. PP. 474-485.
6. *Bessemis M., Hart N., Tolba R. et al.* The Isolated Perfused Rat Liver: Standardization of a Time-Honoured Model // Lab. Animals. 2006. Vol. 40. PP. 236-246.
7. *Bruinsma B.G.* Subnormothermic Machine Perfusion for Ex Vivo Preservation and Recovery of the Human Liver for Transplantation // American Journal of Transplantation. 2014. Vol. 20. PP. 1-10.
8. *Izamis M-L., Calhoun C., Uygun B.E. et al.* Simple Machine Perfusion Significantly Enhances Hepatocyte Yields of Ischemic and Fresh Rat Livers // Cell Medicine. 2013. Vol. 4. PP. 109-123.

*Николай Анатольевич Грязнов,*  
канд. физ.-мат. наук, зам. директора по научной работе,  
*Вячеслав Валентинович Харламов,*  
начальник отдела,  
ЦНИИ РТК,  
*Яков Александрович Гатаулин,*  
математик,  
*Андрей Данилович Юхнев,*  
научный сотрудник,  
СПбПУ Петра Великого,  
*Александр Васильевич Шумилов,*  
канд. техн. наук, начальник лаборатории,  
*Сергей Александрович Никитин,*  
начальник лаборатории,  
*Константин Юрьевич Сенчик,*  
д-р мед. наук, гл. научный сотрудник,  
ЦНИИ РТК,  
*Олег Николаевич Резник,*  
д-р мед. наук, начальник отдела,  
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова,  
*Андрей Евгеньевич Скворцов,*  
канд. мед. наук, научный сотрудник,  
ЦНИИ РТК,  
г. С.-Петербург,  
e-mail: a.yukhnev@mail.ru

*Е.А. Пустозеров, З.М. Юлдашев, П.В. Попова, Я.А. Болотко, А.С. Ткачук*

## **Система информационной поддержки пациенток с гестационным сахарным диабетом**

### **Аннотация**

Представлена разработка телемедицинской системы мониторинга сахарного диабета, обеспечивающей информационную поддержку пациенток с гестационным сахарным диабетом. Для выработки рекомендаций по предупреждению постпрандиальной гликемии используются прогностические модели, построенные на данных электронных дневников наблюдения. В ходе апробации ряда моделей на данных пациенток с ГСД наилучший результат был получен для деревьев регрессии с применением правил добавленной коррекции на примерах.

### **Актуальность проблемы**

При гестационном сахарном диабете (ГСД) нарушается регуляция уровня сахара в крови (УСК), что приводит к систематическим гипергликемическим состояниям после приемов пищи. Повышенный УСК является причиной чрезмерного роста плода в третьем триместре беременности, возможных осложнений при родах, патологии плода и повышенных рисков развития сахарного диабета 2-го типа у матери. Для предотвращения риска возможных осложнений пациентке с ГСД необходимо поддерживать УСК в допустимых пределах в течение беременности, для чего следует грамотно планировать питание, физические нагрузки и, в ряде случаев, инъекции инсулина.

Существует большое количество работ, посвященных созданию моделей для описания метаболизма глюкозы у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [1]. Решение проблемы прогнозирования УСК является одной из ключевых задач множества исследований в области моделирования сахарного диабета за последние 50 лет [2]. Одним из масштабных и успешных проектов последних лет по разработке системы принятия решений в ходе инсулинотерапии является «DIAdvisor™» [3]. Однако его результаты лишь частично внедрены в медицинскую практику, что обусловлено нерешенными в ходе этого исследования проблемами.

Относительно небольшое количество работ посвящено системам информационной поддержки больных ГСД [4]. Течение данного заболевания имеет ряд особенностей, в частности, существует необходимость быстрого обучения пациенток принципам компенсации гипергликемии и навыкам ведения правильной диеты при сахарном диабете, пониманию взаимосвязи между постпрандиальной гликемией и составом потребляемых продуктов и др. Это обуславливает актуальность проблемы разработки системы, помогающей формировать текущие решения по компенсации скачков гликемии.

**Цель настоящей работы** – разработка системы информационной поддержки пациенток с гестационным сахарным диабетом.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- 1) разработка структуры системы поддержки принятия решений больных сахарным диабетом;
- 2) разработка метода обработки и анализа данных электронных дневников наблюдения;
- 3) разработка математической модели для прогнозирования гликемии;
- 4) техническая реализация и апробация системы.

### **Структура мобильной системы мониторинга**

Структура системы базируется на разработанной нами телемедицинской системе мониторинга сахарного диабета [5].

Была предложена расширяемая многоуровневая система мониторинга [6], ключевыми элементами которой являются средства записи данных, обработки и представления информации, обмена электронными дневниками и сообщениями между пациентом и врачом.

В ходе исследования была осуществлена интеграция в разработанную систему мониторинга компонентов, отвечающих за выработку рекомендаций по компенсации скачков гликемии для пациентов. Обобщенная схема разработанной системы представлена на *рис. 1*.

Система включает в себя мобильное приложение на персональном устройстве пациента, предназначенное для ведения записей и экспорта данных электронных дневников наблюдения, со встроенным блоком выработки рекомендаций на основе прогнозирования уровня сахара в крови, полученного при помощи математической модели, и центральный сервер. Центральный сервер содержит данные всех пациентов, используемые для создания модели, описывающей индивидуальные особенности пациентов и события электронных дневников наблюдения. Интегральная математическая модель на сервере используется для обновления и калибровки индивидуальной модели пациента, находящейся на мобильном устройстве пациента. Лечащий врач имеет доступ к данным пациентов, хранящимся на центральном сервере, на основе которых он может осуществлять персонализированные рекомендации и управлять программой лечения.

### Метод выработки решений на основе электронного дневника наблюдения

При мониторинге ГСД на первых неделях после диагностирования заболевания производится запись основных индивидуальных характеристик пациента: вес, возраст, ИМТ, уровень гликированного гемоглобина и т. д. Эти данные используются для первоначальной настройки индивидуализированной прогностической модели, которая в соответствии с данными, вносимыми в приложение пациента, осуществляет оценку риска гипо- и гипергликемии по заданному алгоритму. Процесс принятия решения о риске гликемии проходит три стадии и запускается каждый раз, когда от пациента поступает новая информация об уровне сахара в крови, питании или инъекции инсулина.

На первом этапе производится считывание данных о приеме пищи и компенсаторной инъекции инсулина, если она была произведена. На основе данных о химическом составе пищи и величине компенсаторной инъекции инсулина, а также данных о предшествующих приеме пищи событиях (включая предыдущие приемы пищи, инъекции инсулина, физическую нагрузку и сон) осуществляется прогноз постпрандиального УСК. Наибольшая достоверность прогноза достигается при полном

заполнении данных дневника за последние сутки, при этом данных об одном приеме пищи и текущей компенсаторной инъекции инсулина достаточно для предупреждения острых состояний. В соответствии с прогнозом, полученным при помощи модели, блок выработки рекомендаций генерирует предупреждение о риске низкого или высокого УСК, которое отображается в приложении.

### Разработка математической модели для прогнозирования гликемии

Для разработки системы информационной поддержки пациента предложена динамическая модель метаболизма глюкозы, которая обеспечивает кратковременное прогнозирование гликемии на основе индивидуальных особенностей пациента и событий, описывающих текущую ситуацию. Данные события включают в себя предшествующие текущему моменту приемы пищи, инъекции инсулина, физическую активность и, по возможности, сон и стрессовые ситуации.

Проблема моделирования системы контроля уровня глюкозы в крови, несмотря на простоту концептуального подхода, является чрезвычайно сложной и решается в течение ряда лет. Разрабатываются модели, описывающие физиологию инсулин-глюкозного взаимодействия, и предсказательные модели, основанные на данных анализа непрерывных сигналов гликемии (CGM).

Нами разработана управляемая данными (data-driven) модель для прогнозирования УСК. Общая схема построения модели представлена на *рис. 2*. На основе данных, хранящихся на центральном сервере, включающих в себя индивидуальные характеристики пациентов и индивидуальные ситуации, характеризующиеся предшествующими приемами пищи, инъекциями инсулина и другими событиями, строится ансамбль прогностических моделей для предсказания УСК через час после последнего приема пищи. На основе данных моделей осуществляется прогноз для конкретного пациента в конкретной ситуации при оценке УСК через час после еды и принятие решения о компенсации роста гликемии.

Были выделены следующие критерии оценки адекватности модели: стабильность предсказаний, точность прогнозирования, интерпретируемость результата. Важно отметить, что модель должна не только точно прогнозировать УСК, но и предсказывать количественную оценку достоверности своих решений.

Для оценки взаимосвязи между характеристиками питания и постпрандиальным УСК были апробированы различные модели для решения задачи регрессии. Модели строились на результатах экспериментального исследования с участием 234 пациенток с ГСД, которые осуществляли мониторинг питания и уровня гликемии с использованием разработанного

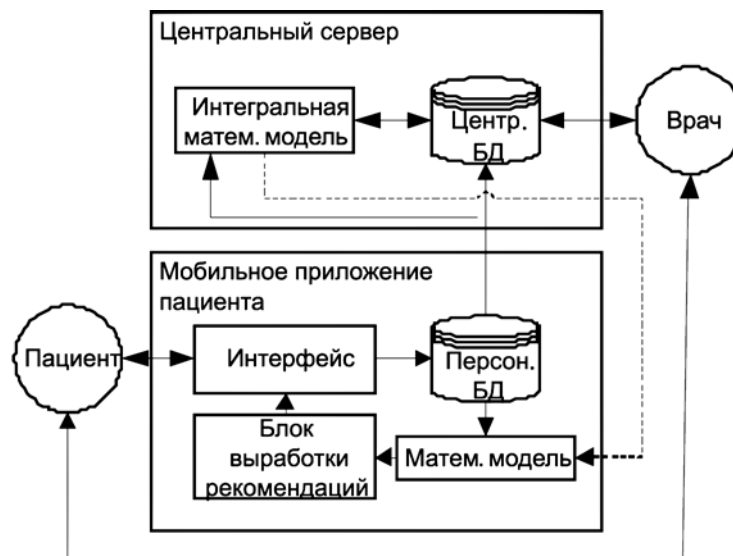


Рис. 1. Структурная схема системы информационной поддержки пациента

мобильного приложения. Показатели, которые использовались для настройки общей регрессионной модели, включали в себя индивидуальные характеристики пациенток, полученные при первичном осмотре: систолическое и диастолическое артериальное давление, возраст, вес, рост, УСК при оральном глюкозотолерантном тесте (натощак, через 1 и 2 ч после нагрузки), уровень гликированного гемоглобина и характеристики приемов пищи. О каждом приеме пищи фиксировались следующие данные: химический состав продуктов, включая количество белков, жиров и углеводов в потребляемой пище, калорийность блюд. Выходной характеристикой модели было значение УСК после приема пищи (через 45...75 мин после начала приема пищи).

Было исследовано 8581 комбинаций значений постпрандиальной гликемии и характеристик приемов пищи. Данные были разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80 % / 20 %. Обучение модели осуществлялось с применением перекрестной проверки с 10 подвыборками данных (10-fold cross-validation) и 10 повторениями.

Минимальная среднеквадратическая ошибка предсказания была получена при помощи регрессионной модели с применением правил добавленной коррекции на примерах (Regression modeling using rules with added instance-based corrections) [7]. Прогнозирование осуществлялось в соответствии со следующей формулой:

$$y_i = BG(P_i) - [M(P_i) - M(U)],$$

где  $y_i$  – прогнозируемое значение УСК;  $BG(P_i)$  – значение УСК у ближайшего прототипа к новому случаю  $U$  в наборе входных данных;  $M(P_i)$  – предсказание значения УСК с использованием модели  $M$  для ближайшего прототипа  $P_i$ ;  $M(U)$  – предсказание значения УСК для прототипа  $P_i$ , полученное при помощи модели.

В качестве модели  $M$  использовалось регрессионное дерево решений с многомерными линейными регрессионными моделями, расположенными на концах дерева решений:

$$M(U) = \sum_{i=1}^n k_i \cdot I(U \in D_i),$$

где  $k_i$  – константы;  $D_i$  – разделенные части тренировочных данных  $D$ ;  $I(\cdot)$  – индикаторная функция, возвращающая 1, если значение аргумента верное, и 0 – в обратном случае.

Для построения регрессионного дерева использовался алгоритм M5, основанный на минимизации стандартного отклонения:

$$SDR = SD(T) - \sum_i \frac{|T_i|}{|T|} \cdot SD(T_i),$$

где  $SD$  – величина стандартного отклонения;  $T$  – множество примеров, которые дошли до данного узла дерева;  $T_i$  – множества, полученные при делении входного множества в соответствии со значением определенного атрибута.

За референтную модель была взята линейная регрессионная модель с использованием количества углеводов в приеме пищи в качестве входной переменной. Точность предсказания разработанной модели на тестовой выборке из 1717 измерений составила: корень среднеквадратической ошибки предсказания RMSE – 0,86 ммоль/л (реф. модель 1,03 ммоль/л), средняя абсолютная ошибка MAE – 0,63 ммоль/л (реф. модель 0,77 ммоль/л), средняя ошибка в процентах MAPE – 9,96 % (реф. модель 12,10 %). На сетке ошибок Кларка (Clarke Error Grid) из 1350 значений гликемии в тестовой выборке 87,71 % предсказаний попали в область A; 12,23 % – в область B; 0,06 % – в область D.

Для достижения лучшего прогнозирования постпрандиальной гликемии требуется построение более сложных моделей, модификация модели для учета большего числа факторов, в частности информации обо всех приемах пищи и инъекциях инсулина за последние сутки, а также о предыдущих уровнях гликемии, физических нагрузках и сне. Нами разработан алгоритм выявления ошибок в исходных данных, включая недостоверные данные, вводимые пациентом, и опечатки, интеграция которого в процесс обработки данных может улучшить качество прогнозирования разработанной модели.

#### Техническая реализация системы

В ходе экспериментальной реализации системы и ее клинической апробации в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова [8] получены результаты на группе пациенток с ГСД, которые использованы для тренировки и апробации модели. К концу 2017 года прошли исследование с применением разработанной системы 234 пациентки. Всего 34 500 записей об измерениях УСК и 37 095 записей о приемах пищи было собрано для

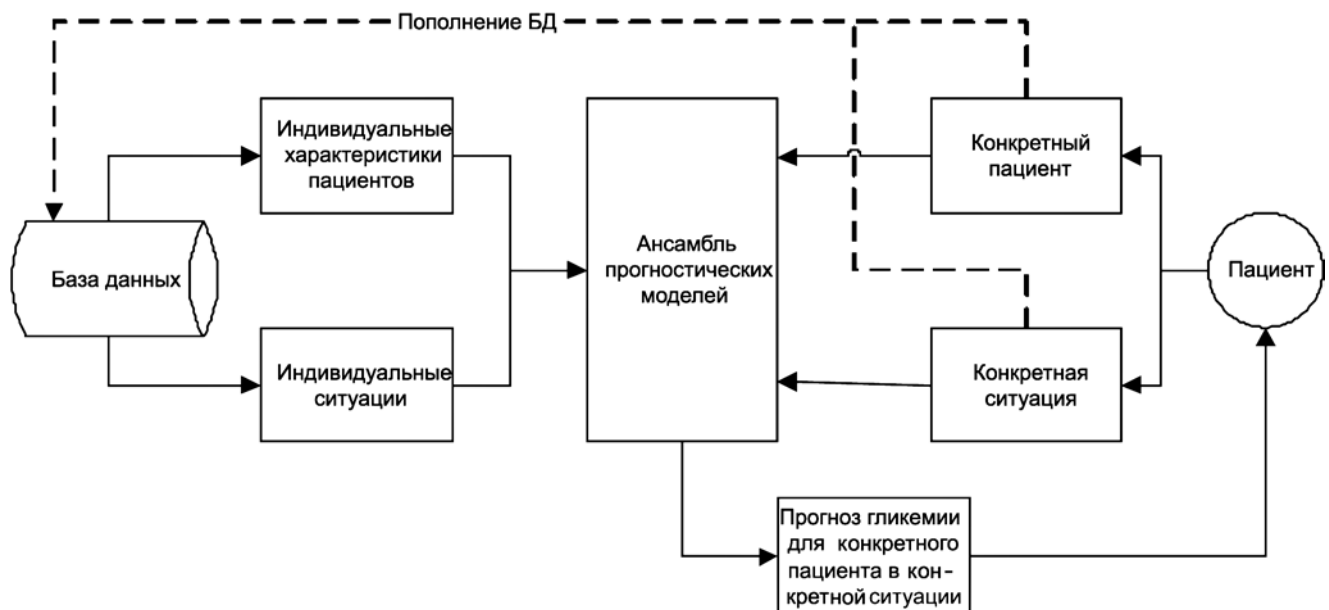


Рис. 2. Концепция построения прогностической модели

изучения взаимосвязи характеристик приемов пищи и показателей гликемии.

Реализация предсказательного блока выполнена в виде интегрированного решения для разработанной на предыдущих этапах исследования телемедицинской системы.

## Выводы

1. Система информационной поддержки больных гестационным сахарным диабетом должна базироваться на системе удаленного мониторинга заболевания и иметь в составе индивидуальное мобильное приложение у пациента и удаленный сервер с доступом для лечащего врача.

2. В процессе сравнения результатов использования различных моделей наилучшей была признана модель регрессии, основанная на применении деревьев решений с многомерными линейными регрессионными моделями с добавлением коррекции на примерах.

3. Разработанный экспериментальный образец и его апробация подтвердили целесообразность интеграции систем удаленного мониторинга диабета с системой информационной поддержки пациента, построение прогностических моделей для оценки динамики метаболизма глюкозы и предсказания значения постпрандиального УСК.

*Разработка и апробация математических моделей в рамках данной работы была осуществлена при поддержке гранта РФФИ № 16-07-00599.*

*Разработка экспериментального образца системы, исследования на группе пациентов, апробация системы в ходе клинических исследований были осуществлены при поддержке гранта РФФИ (проект № 15-14-30012).*

## Список литературы:

1. Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В. и др. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70. № 5. С. 549-560.
2. Cescon M. Modeling and Prediction in Diabetes Physiology. – Department of Automatic Control, Lund Institute of Technology, Lund University. 2013. P. 215.

3. Poulsen J.U. DIAdvisor. Personal Glucose Predictive Diabetes Advisor. – European Commission. Final publishable summary report. 2012. P. 39.
4. Ignell C. Gestational diabetes mellitus – prevalence in southern Sweden and risk factors for subsequent diabetes. – Department of Clinical Sciences, Lund University. 2015. P. 73.
5. Пустозеров Е.А., Юлдашев З.М. Метод и система для информационной поддержки пациента – больного сахарным диабетом // Биомедицинская радиоэлектроника. 2013. № 11. С. 16-20.
6. Пустозеров Е.А., Юлдашев З.М. Дистанционный мониторинг состояния больных сахарным диабетом // Медицинская техника. 2014. № 2. С. 15-18.
7. Quinlan J.R. Combining Instance-Based and Model-Based Learning / Proceedings of the Tenth International Conference on Machine Learning. 1993. PP. 236-243.
8. Пустозеров Е.А., Попова П.В., Ткачук А.С., Болотко Я.А., Герасимов А.С. Применение мобильного приложения с дневником наблюдения в клинической практике лечения гестационного сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. № 5. С. 32-33.

*Евгений Анатольевич Пустозеров,  
ассистент, аспирант,  
Зафар Мухамедович Юлдашев,  
д-р техн. наук, профессор,  
зав. кафедрой,  
кафедра биотехнических систем,  
Санкт-Петербургский государственный  
электротехнический университет «ЛЭТИ»,  
Полина Викторовна Попова,  
канд. мед. наук, заведующий НИЛ  
эндокринных заболеваний у беременных,  
Яна Алексеевна Болотко,  
научный сотрудник,  
Александра Сергеевна Ткачук,  
научный сотрудник,  
Институт эндокринологии,  
НМИЦ им. В.А. Алмазова,  
г. С.-Петербург,  
e-mail: pustozero.e@gmail.com*

---

*Н.А. Кореневский, С.П. Серегин, Д.А. Зубарев, Г.В. Сиплиный,  
С.Д. Долженков, И.М. Холименко, А.Г. Коцарь*

## Математические модели оценки кровоснабжения простаты и устройство биоуправляемой магнитотерапии хронического простатита

### Аннотация

Рассматриваются вопросы повышения эффективности лечения хронического простатита с использованием математических моделей, управляющих амплитудой и частотой электромагнитного воздействия в зависимости от параметров кровоснабжения простаты.

### Введение

Одним из эффективных методов лечения хронического простатита является использование электромагнитных полей, причем терапевтический эффект возрастает, если использовать биоуправляемую электромагнитную терапию, когда в качестве управляющего воздействия исследуются параметры, характеризующие кровоснабжение простаты.

Один из способов такого биоуправления описан в [1]. Однако этот способ и соответствующее устройство не обеспе-

чивают достаточной точности оценки параметров кровоснабжения простаты, а выбор управляющих воздействий сильно зависит от субъективного мнения и уровня подготовки врача.

В рассматриваемой работе повышение точности оценки кровоснабжения обеспечивается получением более точной модели, характеризующей уровень кровоснабжения простаты, за счет введения процедуры обучения некой модели и использования двух фотоплетизмограмм, получаемых в красной и инфракрасной областях спектра.