

Новый подход к разработке методов

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЭКСПЕРТНОГО АНАЛИЗА ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ

А.В. СОЛОМЕННИКОВ¹, А.И. ТЮКАВИН², Н.А. АРСЕНИЕВ²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Информация об авторах:

Соломенников Александр Васильевич – д.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории системного кровообращения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Solomen33@mail.ru

Тюкавин Александр Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Арсениев Николай Анатольевич – к.б.н., доцент кафедры физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ars_nik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представленная работа посвящена разработке новых подходов к индивидуальному экспертному анализу получаемых значений лабораторных данных. Дано описание последовательности проводимых этапов математических преобразований, создание «панели» нейронной сети, формирование матричных таблиц. Ссылаясь на свои более ранние публикации, авторы утверждают, что структурные изменения в «панелях» соотношений показателей, образованных рядами «опорных точек», несмотря на однотипное смещение абсолютных параметров выбранного значения, могли в разных наблюдениях как совпадать, так и существенно отличаться, при этом демонстрируя избирательные связи, которые находят свое обоснование в известных литературных данных. По мнению авторов, предлагаемый алгоритм позволяет устанавливать скрытые связи между динамикой различных лабораторных показателей в индивидуальных случаях, тем самым существенно повышая их информативность. Разработка и внедрение настоящего метода анализа, во-первых, позволит опознавать в индивидуальных лабораторных данных, по крайней мере, как экспресс-метод, состояния (образы), соответствующие отличающимся комплексным патологическим изменениям, в том числе требующих для своей диагностики трудоемких и дорогостоящих исследований, во-вторых – существенно расширить информативность рутинных лабораторных исследований и без дополнительных трудовых и финансовых затрат применяться в любом ЛПУ.

Ключевые слова: клинико-лабораторные показатели, экспертный анализ

Для цитирования: Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных. *Медицинский совет*. 2019; 6: 164-168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A new approach to the development of methods

FOR PERSONALIZED EXPERT ANALYSIS OF LABORATORY DATA

Alexander V. SOLOMENNIKOV¹, Alexander I. TYUKAVIN², Nikolay A. ARSENIYEV²

¹ Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova St., 2

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197376, Russia, Saint-Petersburg, Professor Popova St., 14, lit. A

Author credentials:

Solomennikov Alexander Vasilyevich – Dr. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Research Laboratory of Systemic Circulation of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: Solomen33@mail.ru

Tyukavin Alexander Ivanovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Physiology and Pathology Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Arseniev Nikolay Anatolievich – Cand. of Sci. (Bio.), Associate Professor of the Department of Physiology and Pathology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: ars_nik@mail.ru

The presented work is devoted to the development of new approaches to the individual expert analysis of the obtained values of laboratory data. A description of the sequence of the stages of mathematical transformations, the creation of a «panel» neural network, the formation of matrix tables. Referring to their earlier publications, the authors argue that the structural changes in the «panels» of the ratios of indicators formed by the rows of «reference points», despite the same type of displacement of the absolute parameters of the selected value, could in different observations both coincide and differ significantly, while demonstrating the selective relationships that are justified in the known literature data. According to the authors, the proposed algorithm makes it possible to establish hidden links between the dynamics of various laboratory indicators in individual cases, thereby significantly increasing their informativeness. The development and implementation of this method of analysis, firstly, will allow to identify in the individual laboratory data, at least as «Express» method, States (images) corresponding to different complex pathological changes, including those requiring for its diagnosis of labor-intensive and expensive research, and secondly-significantly expand the information content of routine laboratory research and without additional labor and financial costs to be used in any health facilities.

Keywords: clinical and laboratory parameters, expert analysis

For citing: Solomennikov A.V., Tyukavin A.I., Arseniev N.A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 164-168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В настоящее время сложились новые предпосылки для переоценки роли лабораторной медицины в общей системе клинических дисциплин, что обусловлено требованиями, которые выдвигаются в связи со стремительным развитием современных подходов и принципов доказательной и персонализированной медицины, более глубоким пониманием характера междисциплинарных отношений [1].

В настоящее время ценность того или иного теста определяется, прежде всего, аналитическим значением самого теста. В то же время и другие факторы могут участвовать в формировании общей комплексной «палитры» лабораторных данных, тем самым существенно расширяя потенциал диагностической информативности получаемых результатов. При этом одни и те же лабораторные тесты могут иметь разное звучание в зависимости не только от индивидуальных особенностей и клинической ситуации, но и их интерпретации [2]. Однако образному мышлению человека трудно одновременно держать в своем поле зрения множество параметров и их многочисленные взаимосвязи. Отсюда становится понятной необходимость «привлечения» к анализу возможностей компьютерной обработки данных [2].

Целью настоящего исследования являлись разработка и апробирование нового подхода к анализу получаемых индивидуальных значений лабораторных данных, существенно расширяющего информативность общеклинических рутинных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и апробация предлагаемого метода анализа результатов лабораторных данных осуществлялись в рамках стратегии «Data Mining» [3] и были направлены на установление скрытых связей между динамикой отдельных показателей и формирование на их основе

индивидуального «комплекса» ведущих механизмов, определяющих их структурную организацию и соответствие «общей картины» признакам развертывания известных типовых патологических реакций.

Предлагаемый алгоритм включает в себя несколько последовательных этапов:

1. Построение «профиля» структуры используемых данных
2. «Кластеризация» по архивной базе данных (формирование индивидуальной группы наблюдения).
3. Построение матричных таблиц.
4. Определение ведущего комплекса структурных отличий в индивидуальных данных пациента.
5. Интерпретация полученного «образа» с привлечением известных литературных данных.

В качестве исходных данных могут использоваться значения показателей объединенных как по принципу их принадлежности к функциональному состоянию отдельной системы (например: показатели лейкоцитарной формулы, водно-электролитного обмена, иммунитета и др.), так и технических возможностей используемого прибора (гематологический анализатор, газовый анализатор и др.) или лаборатории.

Первый этап построения «профиля» структуры индивидуальных результатов лабораторных данных предполагает их «унификацию» и расчет соотношений каждого выбранного показателя по принципу «все на всех». Получаемые значения соотношений формируют слои «опорных точек» по принципу дивергенции «нейронных» сетей в построении конечной «панели».

Далее полученные значения панели «опорных точек» лабораторных данных конкретного пациента сопоставляют с аналогичными «панелями» базового массива данных. Базовый массив данных включает в себя архивные данные обследования других пациентов. Этот массив должен отвечать следующим условиям: 1) включать достаточно большое число наблюдений; 2) иметь значения по

всем тестовым показателям, на основе которых строиться «панель»; 3) стремиться к наибольшему разнообразию возможных вариантов «трансформации» анализируемой панели. Последнее достигается включением в этот массив наблюдений за больными с широким спектром нозологических форм, тяжести и периода заболевания, возраста и т. д. и т. п.

Такой подход позволяет максимально широко охватывать возможные варианты реализации комплексных изменений на фоне развертывания типовых патологических расстройств.

Кластеризация (группировка) осуществлялась следующим образом. После расчета значений совпадения (коэффициентов корреляции; ККр) структуры данных конкретного пациента с соответствующими структурами данных других (всех) пациентов базового массива выбирались случаи совпадения со значением $ККр \geq 0,3$, которые выносились в отдельную группу, остальные наблюдения базового массива отбрасывались и в дальнейшем не использовались.

Таким образом, выделяли группу (кластер), в которой далее можно было определять влияние (ККр) динамики отдельных соотношений 2-го слоя в формировании конечной структуры выбранного наблюдения как в целом, так и по отдельным показателям по мере роста значений ККр от случая к случаю (матрица 1-го порядка), в результате чего получали «панель» соотношений 2-го слоя не только для данного наблюдения в целом (интегральная панель), но и для каждого показателя отдельно.

Далее осуществляли действия по конвергенции (термин из физиологии нейронных центров) от 2-го слоя к исходным тестовым показателям. Для этого строили матрицу 2-го порядка, в которой фиксировали совпадение (ККр) между динамикой структурных изменений всей «панели» соотношений на фоне роста того или иного показателя с ее изменениями, характерными для увеличения других (конкретных) показателей, а также с «интегральной» панелью.

В конечном счете после всех проделанных действий получали в форме матрицы не только значение влияния (ККр) динамики абсолютных значений показателей на структурные изменения в «интегральной» линейке опорных точек «панели» соотношений, но и избирательные значения совпадения особенностей ее «деформации» с ростом абсолютных значений других определявшихся показателей.

Таким образом, формируется матрица, в которой можно было выделить ведущий комплекс, оказывающий максимальное влияние на формирование ее специфической структуры, и отдельных компонентов, входящих в него. Обсуждение отличительных особенностей достоверных связей складывающегося индивидуального комплекса на основе известных данных и литературных источников позволяло дать подробную характеристику общей картины патогенетических связей, биогенного механизма формирования отличительных признаков этого комплекса. При этом устанавливалась не только связь роста или снижения целевого теста с другими пока-

зателями, но его значение в общесистемной реакции организма. Предполагается, что наличие достоверного совпадения между сопоставляемыми «панелями» свидетельствует об участии этих элементов в едином механизме формирования «специфических» изменений анализируемой панели.

На настоящий момент наш базовый массив включает в себя 211 наблюдений. Пациенты представлены больными отделения общей реанимации, палаты интенсивной терапии неврологического отделения, отделения патологии беременных, онкологическими больными и добровольцами. При этом в объем исследований входили данные гемограммы, показателей водно-электролитного обмена, общих биохимических показателей и показателей иммунитета.

Все математические действия осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

В наших работах для оценки функционального состояния отдельных систем, в зависимости от цели, использовали «панели», включавшие в себя расчет опорных точек с использованием данных гемограммы [4], показателей водно-электролитного обмена [5, 6], иммунитета [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборка на основе анализа данных пациентов с высокими показателями объема эритроцитов [8], калия [4], циркулирующих иммунных комплексов [7], снижением или ростом гемоглобина [5, 6] демонстрировала возможность выявления избирательных, высокодостоверных связей между динамикой целевых показателей и другими определявшимися показателями. При этом структурные изменения в избранных для анализа соотношениях «панелей» показателей, несмотря на однотипное смещение абсолютных значений выбранного значения (например, выше нормальных), могли в разных наблюдениях как совпадать, так и существенно отличаться. Последующий литературный поиск позволял находить соответствующее обоснование выявляемым связям и их отличиям в индивидуальных наблюдениях, а также дать им патогенетическую характеристику.

Так, на основании предлагаемого алгоритма анализа результатов лабораторных исследований, было установлено, что увеличение удельного содержания жидкости в эритроците может сопровождать как адаптивно-приспособительную реакцию, так и возникновение расстройств водно-электролитного баланса, при этом отличаясь по структуре формирующихся соотношений показателей клинического анализа крови [8].

Установлено существование достоверных отличий в изменениях структуры показателей гемограммы на фоне роста показателя гемоглобина и гематокрита. При этом были выделены следующие «образы»: преобладание респираторных потерь воды с компенсаторным снижением фильтрационной активности почек; преобладание изменений, соответствующих внепочечным и нереспираторным потерям жидкости и электролитов с формирова-

нием метаболического алкалоза; преобладание изменений, соответствующих внутриклеточной дегидратации на фоне гипергликемии и высокой фильтрационной активностью почек с сохранением кислотовыводящей функции почек; потеря жидкости с сохранением фильтрационной активности почек на фоне почечного ацидоза; «Соль-теряющая почка» [6].

Установлена отличающаяся связь между снижением гемоглобина и динамикой изменений панели соотношения форменных элементов крови. Так, по отличительным признакам трансформации гемограммы можно было дифференцировано выделить следующие «комплексы»: компенсаторно-приспособительная реакция, направленная на улучшение реологических свойств крови на фоне острого воспалительного процесса; ухудшение газообмена тканей в сочетании со снижением функциональной активности почек [5].

Не менее информативным оказался анализ комплексных сдвигов в структуре «панели», включавшей в себя ряд «опорных точек», рассчитанной на основе показателей водно-электролитного обмена. Используя описанный выше алгоритм обработки и анализа данных пациентов общего массива, имевших высокие значения калия, были установлены комплексы деформации структуры электролитов, которые можно было описать как ацидоз на фоне снижения фильтрационной функции почек и сердечной недостаточности, ацидоз и снижение активности почечной элиминации без сердечной недостаточности, надпочечниковую недостаточность [9]. Все указанные процессы имели хорошо отличающиеся друг от друга достоверные признаки в изменениях структуры показателей водно-электролитного обмена.

Высоко значимые отличия в изменениях структуры клинического анализа крови были установлены и при оценке формирующихся связей на фоне иммунологических сдвигов. Так, комплексные изменения нарастания показателя циркулирующих иммунных комплексов в крови могли в себя избирательно включать достоверные признаки роста IgG, IgM или IgA, а также указывать на ведущие пути их элиминации (ретикуло-эндотелиальная система печени, накопление на эндотелии или с участием фагоцитов) [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования и их анализ обосновывают перспективность продолжения разработки методов экспертно-аналитических систем по типу «нейронных сетей» для дифференциальной диагностики типовых патологических расстройств и воз-

можности их использования для персонализированного определения ведущего комплекса в изменениях анализируемой «панели», связи этих изменений с динамикой других показателей. Наблюдения, демонстрирующие наиболее выраженные структурные особенности того или иного комплекса связей, могут в дальнейшем использоваться в качестве «типовых образов» патологических расстройств и «легко» опознаваться в индивидуальных данных. В связи с последним следует заметить, что выраженные (высокие значения $KKp > +0,7$) совпадения изменений структуры лабораторных анализов, соответствующих «комплексам» конкретных патологических расстройств, в ряде случаев обнаружены и в наблюдениях, в которых абсолютные значения показателей не выходили за пределы референсных значений нормы. Это указывает на то, что предлагаемая методика способна в перспективе выявлять те или иные расстройства на «доклиническом» уровне, оценивать эффективность и индивидуальные особенности действия фармакологических препаратов.

В дополнение к уже изложенному выше отметим, что предлагаемая методика может быть легко внедрена в работу любого ЛПУ. При наличии широкой базы данных на электронном носителе и фактического определения, например, показателей клинического анализа крови, после их внесения в «бланк» компьютерной программы и 2–3 «кликов» клавиатуры компьютер выводит на экран матрицу значений парных связей различных показателей для конкретного пациента, что позволяет определить ведущие изменения в структуре гемограммы и обозначить их патогенетическое значение без дополнительных исследований.

По завершении дополнительно, по желанию оператора, можно будет «распознавать» конкретные «образы» типовых патологических расстройств и опознавать их присутствие (или отсутствие) в режиме онлайн в каждом индивидуальном наблюдении. При установлении новых «образов» они могут вноситься в базовый массив и уже опознаваться в последующей работе.

Таким образом, по нашему мнению, разработка и внедрение настоящего метода анализа, во-первых, позволит опознавать в индивидуальных данных, по крайней мере, как экспресс-метод, состояния (образы), соответствующие динамике показателей, требующих для своей лабораторной диагностики трудоемких и дорогостоящих исследований, во-вторых – существенно расширить информативность рутинных лабораторных исследований и без дополнительных трудовых и финансовых затрат применяться в любом ЛПУ.



Поступила/Received 23.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хитров А.Н. Персонализированная медицина: уроки будущего. *Ремедиум*. 2016;9:22-23. [Khitrov A.N. Personalized medicine: lessons of the future. *Remedium* [Remedium]. 2016;9:22-23.] (In Russ.)
2. Эмануэль В.Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек. Изд. 2-е. СПб., Тверь: Трида, 2006:190-226. [Emanuel V.L. Laboratory diagnostics of kidney diseases. 2nd ed. St. Petersburg, Tver: Triad, 2006:190-226.] (In Russ.)
3. Arun Pushpan, Ali Akbar N. Data Mining Applications in Healthcare. IOSR Journal of Computer Engineering (IOSR-JCE) (NCDCM-2017) e-ISSN: 2278-0661, p-ISSN: 2278-8727 PP 04-07.
4. Соломенников А.В., Чернов А.В., Деменко В.В., Умеров А.Х. Использование особенностей формулы крови и гиперкалиемии при создании экспресс-методов диагностики критических состояний и возможности их применения в чрезвычайных ситуациях. *Медицина катастроф*. 2016;4(96):44-50. [Solomennikov A.V., Chernov A.V., Demenko V.V., Umerov A.H. Using the peculiarities of the blood formula and hyperkalemia in the creation of express methods of diagnosis of critical conditions and the possibility of their use in emergency situations. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2016;4(96):44-50.] (In Russ.)
5. Соломенников А.В., Умеров А.Х., Трунин Е.М., Арсениев Н.А., Шишкин Е.В. Снижение показателя гемоглобина в комплексной оценке гемограммы как экспресс-метод определения расстройств водно-электролитного обмена у пациентов в критических состояниях и возможность его использования в чрезвычайных ситуациях. *Медицина катастроф*. 2017;1(96):26-30. [Solomennikov A.V., Umerov A.H., Trunin E.M., Arseniev N.A., Shishkin E.V. Decrease of hemoglobin index in the complex evaluation of hemogram as an express method of determination of water-electrolyte metabolism disorders in patients in critical conditions and the possibility of its use in emergency situations. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2017;1(96):26-30.] (In Russ.)
6. Соломенников А.В., Умеров А.Х., Трунин Е.М., Курдяев И.Г., Деменко В.В. Диагностика комплексных изменений структуры гемограммы на фоне роста гемоглобина как экспресс-метод определения расстройств водно-электролитного обмена у пациентов в критическом состоянии. *Медицина катастроф*. 2017;2(97):42-46. [Solomennikov A.V., Umerov A.H., Trunin E.M., Kurdyayev I.G., Demenko V.V. Diagnostics of complex changes in hemogram structure on the background of hemoglobin growth as an express method of determination of water-electrolyte metabolism disorders in patients in critical condition. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2017;2(97):42-46.] (In Russ.)
7. Соломенников А.В., Корноухова Л. А., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Отличительная динамика комплексных изменений структуры клинического анализа крови на фоне роста циркулирующих иммунных комплексов. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2017;1(53):14-21. [Solomennikov A.V., Kornoukhova L.A., Tyukavin A. I., Arseniev N.A. Distinctive dynamics of complex changes in the structure of clinical blood analysis against the background of growth of circulating immune complexes. *Clinical-laboratory konsilium* [Kliniko-laboratornyj konsilium]. 2017;1(53):14-21.] (In Russ.)
8. Соломенников А.В., Умеров А.Х., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А., Деменко В.В. Оценка водного баланса эритроцитов на фоне нарастания их объема в короткий промежуток времени при критических состояниях. *Медицина катастроф*. 2018;2(102):34-38. [Solomennikov A.V., Umerov A.H., Tyukavin A.I., Arseniev N.A., Demenko V.V. Estimation of erythrocyte water balance against the background of their volume growth in a short period of time under critical conditions. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2018;2(102):34-38.] (In Russ.)
9. Соломенников А.В., Корноухова Л.А., Умеров А.Х., Чернов А.В. Перспективы создания систем экспресс-оценки некоторых критических состояний пациентов при ограниченной лабораторной базе и возможность их применения в чрезвычайных ситуациях. *Медицина катастроф*. 2016;2(94):37-42. [Solomennikov A.V., Kornoukhova L.A., Umerov A.H., Chernov A.V. Prospects of creation of express-assessment systems for some critical conditions of patients with limited laboratory facilities and the possibility of their application in emergency situations. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2016;2(94):37-42.] (In Russ.)