

УДК 004.94

## АГЕНТНАЯ СИСТЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ

Лисовенко А.С., Лимановская О.В., Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н.  
(Екатеринбург)

### Введение

Существующие платформы для моделирования физиологических процессов человека [1–4] не являются агентно-ориентированными в силу существенного ограничения на учет не индивидуальных показателей пациента. Для расчетов прогнозов состояния пациентов параметры берутся на основе нормальных и патологических значений группы пациентов. Агентно-ориентированный подход же успешно применяется для моделирования здоровья человека в силу возможности учета индивидуальных показателей пациента и применения модульного подхода к оценке состояния здоровья пациента [5–12]. Помимо этого, агентно-ориентированный подход активно применяется для проведения контрфактических исследований в отношении к медицинским воздействиям [13–16].

На данный момент агентно-ориентированный подход в отношении здоровья пациента по большей мере направлен на прогнозирование развития заболеваний. Еще одним, практически незатронутым, направлением является прогнозирование состояния здоровья практически здоровых людей с целью профилактики будущих возможных заболеваний и имеющихся хронических заболеваний. Разработка такого цифрового инструмента прогнозирования состояния пациента является актуальной проблемой.

Стартовой приоритетной задачей разработки описанного выше инструмента прогнозирования состояние пациента является моделирование биологического возраста пациента поскольку:

1) биологический возраст (биовозраст) является одним из широко используемых интегративных показателей состояния здоровья пациента, определяемых на основе клинических и функциональных показателей [17, 18];

2) отличие календарного и биологического возраста человека может служить основой для оценки как темпа старения, так и текущего состояния здоровья [19].

Поэтому первым этапом разработки цифрового инструмента для прогнозирования состояния здоровья человека является разработка агентно-ориентированной системы, направленной в первую очередь на прогнозирование биовозраста и темпа старения пациента.

Целью данной работы является апробирование гибкой и расширяемой агентной системы прогнозирования состояния пациента, выполняющей прогнозирование биовозраста и темпа старения пациента на основе функциональных показателей организма до и после оказываемого на него геропротективного воздействия препаратом интерлейкин-2 (IL-2).

### Материалы и методы

*Метод агентного моделирования.* Агентная модель состоит из агентов, взаимодействующих между собой и со средой. Под агентами подразумевается программа или часть программы, которая моделирует конкретный элемент исследуемой системы посредством описания его характеристик и правил, определяющих поведение, и способна взаимодействовать с другими агентами системы для достижения установленной агенту цели. Общая структура агента системы

описывается конечным автоматом, переходы между состояниями которого задаются процедурой принятия решения на основе параметров агента и внешней среды.

Главным преимуществом применения агентно-ориентированного подхода в направлении прогнозирования здоровья пациента является возможность реализации модульного подхода по отношению к здоровью [5–12]. Модульный подход заключается в выделении ряда агентов, которые характеризуют определенную систему в организме человека или происходящий в организме процесс, как, например, старение. Поэтому для разработки системы прогнозирования здоровья пациента был выбран именно агентно-ориентированный подход в отношении здоровья. Данный подход обеспечивает гибкость в настройке моделирования здоровья пациента и расширяемость, которая заключается в возможности добавления в моделируемый процесс новых агентов, характеризующих определенную систему в организме человека или происходящий в организме процесс.

#### *Агентная система*

Агентная система состоит из взаимодействующих между собой модулей:

- 1) модуль агентов системы: отвечает за взаимодействие агентов системы.
- 2) модуль параметров: отвечает за корректность ввода данных в агентную систему.
- 3) модуль пациентов: отвечает за доступ к информации о пациентах и воздействий на них.
- 4) модуль моделей машинного обучения: отвечает за хранение, загрузку моделей машинного обучения и прогнозирование.

Также в системе выделяется на данный момент 2 клиентских приложения:

- кабинет аналитика данных: предназначен для загрузки моделей машинного обучения;
- кабинет врача-геронтолога: предназначен для прогнозирования биовозраста и темпа старения пациентов.

В модуле взаимодействия агентов системы выделена базовая сущность агента, содержащего следующие настройки:

- 1) текущее состояние. Состояние агента задается наименованием состояния, числовой характеристикой, временной отметкой, описанием и атомарным выражением, определяющим это состояние;
- 2) свойства агента. Задаются следующими значениями: наименование, тип и значение. Характеризуют собой те свойства агента, на основе которых вычисляется его состояние;
- 3) переменные агента. Аналогично свойствам агента задаются наименованием, типом и значением. Характеризуют собой те переменные агента, участвующие в расчете состояния агента, но не характеризующие это состояние;
- 4) тип агента;
- 5) код расчета состояния агента. Содержит в себе последовательность атомарных операций и/или вызова API системы с целью расчета свойств агента и последующего определения состояния этого агента.

Настройки агентов определяются в клиентских приложениях системы путем предварительной настройки каждого агента с описанием его свойств, переменных, состояний, типа, кода расчета состояния и связи между другими типами агентов.

В рамках данной работы выделяется один тип агента – “Пациент”, который характеризует темп старения пациента. Реализация агента будет приведена в пункте Результаты.

Модуль моделей машинного обучения предоставляет ряд загружаемых в систему моделей машинного обучения. Задачей моделей является прогнозирование величин, характеризующих моделируемые в системе процессы по отношению к здоровью пациента. Например, в рамках данной работы в агентную систему была загружена одна модель машинного обучения, которая на основе входных данных функциональных показателей прогнозирует биовозраст пациента. Перечень функциональных показателей представлен в пункте Данные.

#### *Общая архитектура*

Агентная система прогнозирования состояния пациента построена на основе микросервисной архитектуры. Микросервисная архитектура является подходом, при котором система строится как набор независимых и слабосвязанных сервисов, каждый из которых выполняет отдельную задачу, декомпозированную в системе.

Каждый модуль агентной системы (модуль агентов, параметров, пациентов и моделей машинного обучения) реализован в виде отдельного микросервиса, которые взаимодействуют между собой по протоколу HTTP согласно принципам RESTful API [22]. Для клиентских приложений системы настроена общая точка входа в виде коммуникационной шины Envoy Gateway [23].

Модули агентов, параметров и пациентов реализованы на платформе NET 6 и языке программирования C# [20]. Для реализации Web API применен фреймворк ASP.NET [24]. Модуль моделей машинного обучения реализован на языке программирования Python [25].

Клиентское приложение “Кабинет аналитика данных” для модуля машинного обучения реализовано в виде веб приложения на платформе NET 6 и языке программирования C# [20].

Клиентское приложение “Кабинет врача-геронтолога”, направленное на прогнозирование биовозраста пациента и темпа старения пациента, реализовано в виде desktop-приложения на языке программирования C# [20].

Для расчета биологического возраста используется модель случайного леса, в которой в качестве входных данных используются значения функциональных параметров пациента [21]. Модель представляет собой ансамбль из 290 решающих деревьев. Модель реализована с помощью метода RandomForest библиотеки sklearn. Модель была обучена на выборке объемом 536 записей.

Для хранения данных используется СУБД MongoDB [26]. Для хранения файлов моделей машинного обучения используется облачное хранилище S3 [27].

На рисунке 1 представлена схема взаимосвязей составных частей агентной системы. Стрелками на рисунке обозначены связи между частями системы.

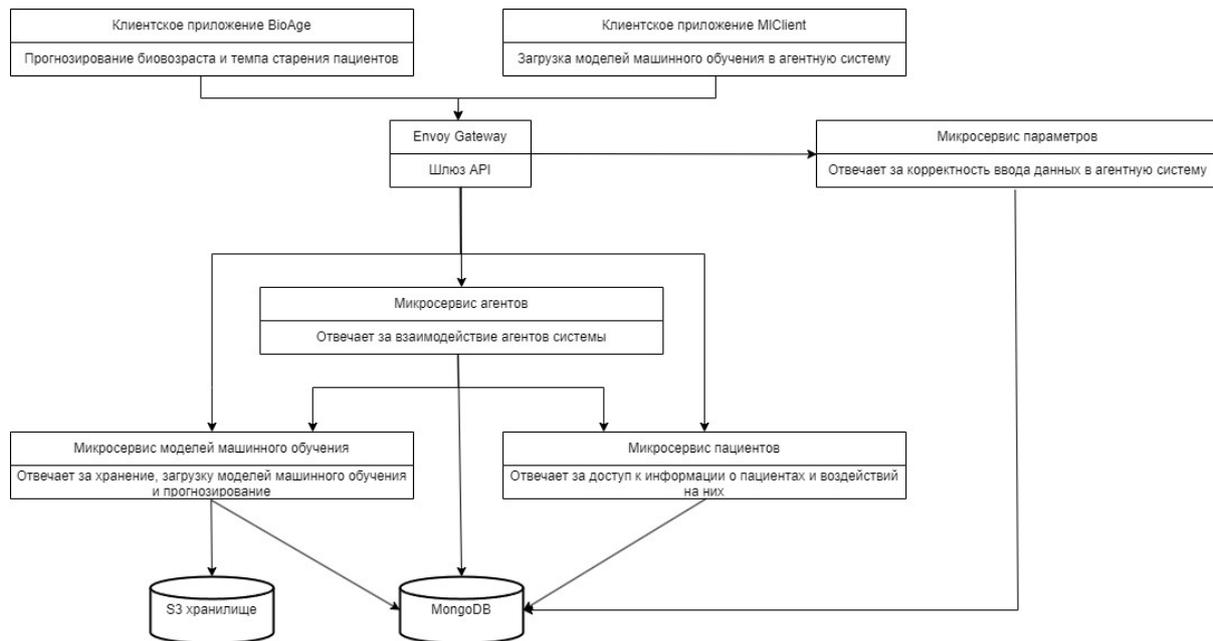


Рис. 1. Схема взаимосвязей составных частей агентной системы прогнозирования состояния пациента

### Данные

В качестве входных данных агентной модели использовались данные по 10 функциональным параметрам 18 амбулаторных пациентов мужского пола от 42 до 55 лет до и после лечения интерлейкином-2 (IL-2) (Международное наименование (МНН): Interleukin-2 human recombinant (Интерлейкин-2 человека рекомбинантный) Код АТХ: L03AC) курсом 14 дней из 7 парентеральных инъекций препарата 1 раз в 48 часов в средней терапевтической дозировке. Оценка биовозраста до и после воздействия производилась по следующим функциональным параметрам: АДС – артериальное давление систолическое в мм рт. ст., АДД – артериальное давление диастолическое в мм рт. ст., АДП – разность между систолическим и диастолическим давлением (пульсовое давление) в мм рт. ст., ЗДВдох – задержка дыхания на вдохе в секундах, ЗДВывдох – задержка дыхания на выдохе в секундах, ЖЕЛ – жизненная емкость легких в мл, масса – масса тела в кг, аккомодация хрусталика глаза в диоптриях, острота слуха в бел, время статической балансировки в секундах.

### Результаты

В клиентском приложении “Кабинет врача-геронтолога”, направленном на прогнозирование биовозраста и темпа старения пациента, были установлены следующие настройки агента типа “Пациент”:

1) свойства агента:

- AgeDelta - разность между биологическим и календарным возрастом;
- CurrentAge - текущий календарный возраст пациента;
- CurrentBioAge - спрогнозированный биологический возраст пациента;

2) переменные:

- EndTimestamp - временная отметка прогнозирования состояния пациента.

Характеризует точку во времени, на основе которой берутся показатели пациента для прогнозирования;

- MIModel - идентификатор модели машинного обучения для прогнозирования биологического возраста пациента;

3) состояния агента. Как говорилось ранее, состояние агента задается наименованием состояния, числовой характеристикой, временной отметкой, описанием и атомарным выражением, определяющим это состояние. В табл. 1 представлен список состояний агента типа “Пациент”.

Таблица 1

Состояния агента типа “Пациент” в приложении “Кабинет врача-геронтолога”

Состояние	Описание	Атомарное выражение
RangI	Резко замедленный темп старения	AgeDelta <= -9
RangII	Замедленный темп старения	AgeDelta > -9 И AgeDelta <= -3
RangIII	Примерное соответствие биологического и календарного возрастов	AgeDelta > -3 И AgeDelta <= 3
RangIV	Ускоренный темп старения	AgeDelta > 3 И AgeDelta <= 9
RangV	Резко ускоренный темп старения	AgeDelta > 9

4) Код расчета состояния агента:

```
CurrentAge= GetAge(EndTimestamp);
CurrentBioAge = Predict(CurrentAge);
AgeDelta = CurrentBioAge - CurrentAge;
```

При запросе на прогнозирование состояния пациента агентная система на основе полученных от клиентского приложения настроек агентов выполняет для каждого агента его код расчета состояния.

В рамках данной работы для агента типа “Пациент” выполнение кода для расчета состояния означает следующее:

1) CurrentAge=GetAge(EndTimestamp): Расчет возраста CurrentAge пациента на основе переданной отметки EndTimestamp путем вызова команды агентной системы GetAge.

2) CurrentBioAge=Predict(CurrentAge): Расчет биовозраста CurrentBioAge пациента на основе вызова команды Predict агентной системы на прогнозирование. Данная команда разворачивается на серверной части в следующую последовательность операций:

- получить сохраненные ранее настройки агента;
- получить из настроек агента идентификатор модели машинного обучения для прогнозирования;
- получить метаинформацию модели машинного обучения;
- из метаинформации модели машинного обучения получить наименования необходимых для расчета показателей пациента;
- получить показатели пациента;
- выполнить прогноз на основе полученных показателей пациента.

На рисунке 2 представлена диаграмма последовательности выполнения прогноза состояния пациента, которая визуализирует описанную выше последовательность операций. На рисунке принято, что все HTTP-запросы выполняются впервые. Для последующих запросов для того же агента типа “Пациент” результаты запросов кэшируются.

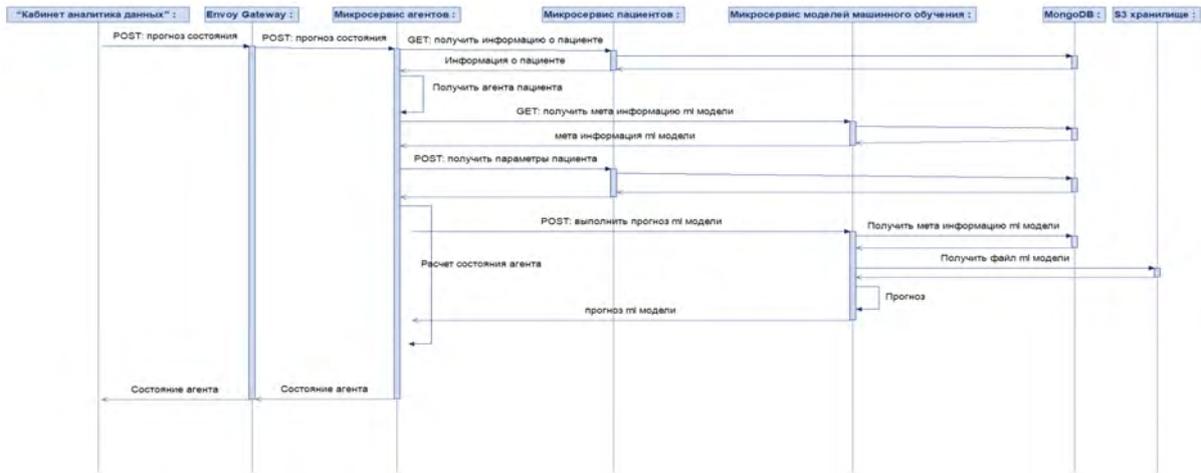


Рис. 2. Диаграмма последовательности выполнения прогноза состояния агента типа “Пациент”

3)  $AgeDelta = CurrentBioAge - CurrentAge$ . Расчет свойства агента типа “Пациент”  $AgeDelta$ , характеризующего разность биологического и календарного возрастов пациента. На основе этого значения, согласно настройкам агента, рассчитывается состояние агента.

При запуске клиентского приложения “Кабинет врача-геронтолога” пользователю становится доступен ввод данных пациента, поиск пациента с выводом общей информации о нем, а также настройка прогноза биологического возраста. Также пользователю доступно окно вывода всей имеющейся динамики биовозраста пациентов в указываемый промежуток времени. Для всех данных действий клиентское приложение выполняет соответствующие REST API запросы микросервисам системы через единую точку входа. На рисунке 3 представлено окно ввода показателей пациента. Перечень вводимых показателей определяется на основе выбранной модели машинного обучения для прогнозирования состояния агента типа “Пациент”. При настройке агента типа “Пациент” доступен выбор модели машинного обучения, которая будет использоваться в прогнозировании. Для агента типа “Пациент” в приложении “Кабинет врача-геронтолога” использовалась модель машинного обучения на основе функциональных показателей пациента, перечень которых был представлен ранее в пункте “Данные”.

id	адс	адд	Разность между диастолическим и систолическим давлением	завдох	здыдох	жел	вес	аккомодация	острота слуха	статическая балансировка

Рис. 3. Окно ввода показателей пациента для агента типа “Пациент”

### Обсуждение

В клиентское приложение “Кабинет врача-геронтолога” были занесены функциональные показатели 18-ти пациентов до и после оказываемых на них геропротективных воздействий фармпрепаратом интерлейкин-2 (IL-2). После чего в приложении была получена общая динамика биовозраста и темпа старения пациентов, которая была получена посредством ряда запросов агентной системе на расчет состояний агентов типа “Пациент” до и после геропротективных воздействий.

На рисунке 4 представлен результат запроса общей динамики биовозраста и темпа старения пациентов, который предварительно был выгружен из приложения в файл формата Excel. Препарат интерлейкин-2 показал положительное воздействие на четырех пациентов, что характеризуется уменьшением разницы между биологическим и календарным возрастом после воздействия по сравнению с разницей до воздействия. В приложении это отразилось путем смены состояния темпа старения пациентов на резко замедленный. Для остальных же 14 пациентов воздействие не изменило состояние темпа старения пациента. В ходе анализа результатов расчетом был сделан вывод, что не рекомендуется дальнейшее длительное назначение данного препарата данным пациентам.

Идентификатор пациента	Динамика биовозраста	Состояние до воздействия	Состояние после воздействия
1	50 -> 39	Примерное соответствие БВ и КВ	Резко замедленный темп старения
2	50 -> 39	Примерное соответствие БВ и КВ	Резко замедленный темп старения
3	51 -> 39	Замедленный темп старения	Резко замедленный темп старения
4	51 -> 39	Замедленный темп старения	Резко замедленный темп старения
5	49 -> 47	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
6	49 -> 47	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
7	42 -> 43	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
8	42 -> 43	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
9	50 -> 50	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
10	50 -> 50	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
11	45 -> 46	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
12	45 -> 46	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
13	53 -> 32	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
14	53 -> 32	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
15	47 -> 47	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
16	47 -> 47	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
17	44 -> 44	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ
18	44 -> 44	Примерное соответствие БВ и КВ	Примерное соответствие БВ и КВ

Рис. 4. Таблица общей динамики индивидуальных показателей биовозрастов и темпов старения пациентов после геропротективного воздействия фармпрепаратом интерлейкин-2

Апробация агентной системы показала возможность оценки влияния геропротективного воздействия, оказываемого на биовозраст пациента.

Предлагаемая агентная система прогнозирования состояния пациента направлена на составление ряда рекомендаций для поддержки принятия решения в отношении лечения пациента. В рамках данной работы – в отношении геропротективных воздействий на пациента.

### Заключение

В работе представлена агентная система прогнозирования состояния пациента, направленная на прогнозирование биовозраста пациента и темпа старения пациента на основе функциональных показателей до и после оказываемых на него геропротективных воздействий. Наличие в модели механизма расширения

предоставляет возможность для гибкой настройки модели прогнозирования состояния пациента, что расширяет ее применимость.

Разработанная агентная система может служить основой геродиагностической, коррекционной и прогностической цифровой платформы на основе пол-,возраст-зависимой технологии искусственного интеллекта, оптимизирующей подход к увеличению качества/продолжительности жизни пациентов с физиологическим и ускоренным старением, пол-, возраст-зависимыми нозологиями.

*Примечание:* Работа выполнена частично в рамках и при поддержке государственного задания Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, тема: "Индивидуализация подбора комплексной геропротективной терапии", № гос. регистрации 121030900298-9.

### Литература

1. Klink DJ 2nd. Enhancing the discovery and development of immunotherapies for cancer using quantitative and systems pharmacology: Interleukin-12 as a case study. *J Immunother Cancer*. 2015; 3:27. Published 2015 Jun 16. doi:10.1186/s40425-015-0069-x.
2. McDaniel M, Carter J, Keller J, White S, Baird A. Open Source PKPD Framework: Tutorial on the BioGears Engine [published online ahead of print, 2018 Nov 8]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018; 8(1):12-25. doi:10.1002/psp4.12371
3. Hester RL, Brown AJ, Husband L, et al. HumMod: A Modeling Environment for the Simulation of Integrative Human Physiology. *Front Physiol*. 2011; 2:12. Published 2011 Apr 13. doi:10.3389/fphys.2011.00012.
4. Proshin A.P., Solodyannikov Y.V. Mathematical modeling of blood circulation system and its practical application. *Autom Remote Control* 67, 329–341 (2006). <https://doi.org/10.1134/S000511790602010X>.
5. Kutumova E, Kiselev I, Sharipov R, Lifshits G, Kolpakov F. Thoroughly Calibrated Modular Agent-Based Model of the Human Cardiovascular and Renal Systems for Blood Pressure Regulation in Health and Disease. *Front Physiol*. 2021; 12:746300. Published 2021 Nov 11. doi:10.3389/fphys.2021.746300.
6. Day TE, Ravi N, Xian H, Brugh A. An Agent-Based Modeling Template for a Cohort of Veterans with Diabetic Retinopathy. *PLoS One*. 2013 Jun 21; 8(6):e66812. doi:10.1371/journal.pone.0066812. PMID: 23805280; PMCID: PMC3689690.
7. Veloso M. An agent-based simulation model for informed shared decision making in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2013 Oct; 2(4):377-84. doi:10.1016/j.msard.2013.04.001. Epub 2013 May 4. PMID: 25877849.
8. Hum RS, Kleinberg S. Replicability, Reproducibility, and Agent-based Simulation of Interventions. *AMIA Annu Symp Proc*. 2018 Apr 16; 2017:959-968. PMID: 29854163; PMCID: PMC5977631.
9. Bronson Weston, Benjamin Fogal, Daniel Cook, Prasad Dhurjati An agent-based modeling framework for evaluating hypotheses on risks for developing autism: Effects of the gut microbial environment, *Medical Hypotheses*, Volume 84, Issue 4, 2015, Pages 395-401, ISSN 0306-9877, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.01.027>.
10. Auchincloss AH, Diez Roux AV. A new tool for epidemiology: the usefulness of dynamic-agent models in understanding place effects on health. *Am J Epidemiol*. 2008 Jul 1;168(1):1-8. doi: 10.1093/aje/kwn118. Epub 2008 May 13. PMID: 18480064.
11. Broomhead T., Ballas D, Baker SR. Neighbourhoods and oral health: Agent-based modelling of tooth decay. *Health Place*. 2021 Sep; 71:102657. doi:10.1016/j.healthplace.2021.102657. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543838.

12. Li Y, Kong N, Lawley MA, Pagán JA. Using systems science for population health management in primary care. *J Prim Care Community Health*. 2014 Oct; 5(4):242-6. doi: 10.1177/2150131914536400. Epub 2014 May 29. PMID: 24879655.
13. Marshall BD, Galea S. Formalizing the role of agent-based modeling in causal inference and epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2015 Jan 15; 181(2):92-9. doi: 10.1093/aje/kwu274. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25480821; PMCID: PMC4351348.
14. Johnson, S.D., Groff, E.R., 2014. Strengthening theoretical testing in criminology using agent-based modeling. *J. Res. Delinquen.* 51 (4), 509–525. <https://doi.org/10.1177/0022427814531490>.
15. Cerda, M., Tracy, M., Ahern, J., Galea, S., 2014. Addressing population health and health inequalities: the role of fundamental causes. *Am. J. Publ. Health* 104 (4), 609–619. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302055>.
16. Paolillo, R., Jager, W., 2019. Simulating acculturation dynamics between migrants and locals in relation to network formation. *Soc. Sci. Comput. Rev.* 1–22. <https://doi.org/10.1177/0894439318821678>.
17. Wu, J.W., Yaqub, A., Ma, Y. et al. Biological age in healthy elderly predicts aging-related diseases including dementia. *Sci Rep*. 2021:11:1-10. DOI 10.1038/s41598-021-95425-5.
18. Putin E., Mamoshina P., Aliper A., Korzinkin M., Moskalev A., Kolosov A., Ostrovskiy A., Cantor C., Vijg J., Zhavoronkov A. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging*. 2016:8(5):1021-1030. DOI: 10.18632/aging.100968.
19. Samorodskaya Irina & Starinskaya M. (2016). Biological age and the rate of aging as a risk factor for non-communicable diseases and deaths. *Profilakticheskaya meditsina*. 19. 41. 10.17116/profmed201619541-46.
20. .NET documentation. <https://docs.microsoft.com/en-us/dotnet> (дата обращения: 30.09.2023).
21. Лимановская О.В., Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Щербаков Д.Л., Колос Е.Н. Моделирование биологического возраста пациентов на основе их функциональных показателей // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. 2021. №9(2). С. 1–16. DOI: 10.26102/2310-6018/2021.33.2.028.
22. Танатканова А.К., Жамбаева А.К. Построение клиент-серверных приложений // Наука и образование сегодня. 2019. №41. С. 6–2.
23. Envoy Gateway documentation. <https://gateway.envoyproxy.io/v0.5.0/> (дата обращения: 30.09.2023).
24. ASP.NET documentation. <https://dotnet.microsoft.com/en-us/apps/aspnet> (дата обращения: 30.09.2023).
25. Python documentation. Режим доступа: <https://www.python.org/> (дата обращения: 30.09.2023).
26. MongoDB: The Developer Data Platform. <https://www.mongodb.com/> (дата обращения: 30.09.2023).
27. Yandex Object Storage. <https://cloud.yandex.com/en-ru/docs/storage/> (дата обращения: 30.09.2023).