

УДК 616.127-073.7

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.43286

## СИСТЕМЫ НЕЧЁТКОЙ ЛОГИКИ В ДИАГНОСТИКЕ ДИССИНХРОНИИ МИОКАРДА

© Т. А. Руденко, М. А. Власенко

**Цель работы** – построение иерархической структурной модели диссинхронии для автоматизированной системы диагностики диссинхронии миокарда. **Метод исследования** – нечеткая искусственная нейронная сеть (ИНС) как инструмент анализа данных пациентов и формирователь диагностических гипотез. Проверка функционирования ИНС осуществляется путем имитационного моделирования работы системы по реальным данным пациентов.

**Результаты работы** ИНС – множество оценок диссинхронии (по каждому пациенту и по каждому компоненту диссинхронии). **Выводы** – разработанная модель диссинхронии а также нечеткая ИНС пригодны для использования в автоматизированных системах медицинской диагностики

**Ключевые слова:** автоматизированная система, диссинхрония миокарда, нечеткая логика, искусственная нейронная сеть, диагностика

**Aim** – the development of a structural model of myocardial dyssynchrony, the construction of an artificial neural network of fuzzy inference based on this model for the diagnosis of myocardial dyssynchrony and determining the adequacy of the neural network into operation the automated system of diagnostics of myocardial dyssynchrony.

**Methods of research** – simulation modeling of diagnostic system based on real data of 40 patients. The fuzzy neural network is formed as a fuzzy (linguistic) value of estimation of dyssynchrony and dyssynchrony components and defuzzified (numeric) values of these estimations. Diagnostic hypothesis, generated by automated system diagnostics, consistent with the results of an independent analysis of patients by twelve diagnosticians (so-called method of “Committee of Experts”).

**Results** – evidence of the effectiveness of using fuzzy artificial neural network to diagnose myocardial dyssynchrony and the adequacy of the developed model of dyssynchrony.

**Conclusion** – the automated system of myocardial dyssynchrony diagnostics based on fuzzy neural network is a useful tool for diagnostician

**Keywords:** myocardial dyssynchrony, fuzzy logic, artificial neural network, automated system, functional diagnostics

### 1. Введение

Несмотря на достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в структуре смертности остается достаточно высокой доля ишемической болезни сердца (ИБС) как основной причины внезапной сердечной смерти (ВСС). Наличие диссинхронии миокарда приводит к достоверному повышению вероятности ВСС, также подтверждается корреляция между степенью диссинхронии и тяжестью ХСН [1–5].

### 2. Обоснование исследования

С одной стороны, до настоящего времени нет единого стандарта, определяющего классификацию диссинхронии миокарда и её структуру как комплекса синдромов. С другой стороны, имеющиеся на данный момент структурные модели диссинхронии успешно применяются в диагностике и лечении пациентов с сердечной недостаточностью [2, 3, 6]. Нами была поставлена задача построения структурной модели диссинхронии миокарда и разработки программного продукта (программы), обеспечивающего автоматизированную оценку диссинхронии на основе входных данных, полученных по результатам электро – и эхокардиографии [1, 7–10]. Поскольку электро – и эхокардиография позволяют диагностировать не только диссинхронию [8, 10], но и другие патологии сердца,

обязательными требованиями к программе являются гибкость и масштабируемость [11, 12].

Так как диссинхрония миокарда является достаточно специфической патологией, предполагается, что данная программа в дальнейшем может быть масштабирована до уровня крупного программного комплекса, обеспечивающего автоматизированную диагностику не только диссинхронии, но таких распространенных патологий, как ИМ, аритмии и ИБС [13–17].

Также немаловажным является выполнение требования автономности – возможность использования программы отдельно и независимо от программного комплекса, компонентой которого она является или должна быть, т. е. возможность самостоятельного запуска программы и её полноценного выполнения.

### 3. Цель исследования

Целью исследования является создание адекватной модели диссинхронии и использования разработанной методики оценки диссинхронии для дальнейшей ее диагностики.

### 4. Материалы и методы

С учетом вышеперечисленных требований в качестве языка программирования был выбран язык Visual Basic (Визуал Бейсик), а в качестве среды разработки – среда разработки VBA (Visual Basic for Applications, ВБА), встроенная в табличный редактор

Excel из пакета программ Microsoft Office. Microsoft Excel достаточно популярен и распространен как в учебных учреждениях, так и на предприятиях и в больницах, поэтому при использовании Excel в качестве среды разработки отпадает необходимость установки каких-либо дополнительных программ, кроме Excel. Поскольку программа VBA [18] в виде т. н. «макроса» интегрирована в соответствующий файл с расширением XLS («таблицу Excel»), для ее работы достаточно скопировать этот файл на любой жесткий диск.

Язык Visual Basic является весьма простым языком программирования, и по сравнению с популярными языками C++ (Си-плюс-плюс) и C# (Си-шарп) кажется примитивным, однако отсутствие сложности, присущее C++ и C#, для Visual Basic оказывается преимуществом, особенно когда встает вопрос совместной работы медиков-непрограммистов и программистов-немедиков в сфере биомедицинских информационных технологий. Простота языка Visual Basic и среды разработки VBA позволяет медикам и программистам легче достичь взаимопонимания, быстро, гибко и эффективно организовать коллективный труд.

Еще одним достоинством VBA как инструмента разработки программ является то, что в Microsoft Excel уже встроены возможности обработки табличных данных и их графическое представление в виде диаграмм и графиков, поэтому при необходимости визуализации данных больших таблиц со стороны пользователя или разработчика не требуется особых усилий.

Таким образом, постановку задачи в строгом смысле можно сформулировать следующим образом – разработать обобщенную структуру программного комплекса автоматизированной системы диагностики диссинхронии миокарда (АСД ДСМ) и реализовать определенные компоненты (модули) этого программного комплекса в виде макросов VBA для Excel.

Использование нечетких искусственных нейронных сетей [19, 20] в качестве математического аппарата цифровой обработки и анализа данных медицинских исследований позволяет врачу ускорить и упростить построение диагноза, проанализировать и сравнить результаты лечения пациентов, объективизировать анализ состояния пациента путем сравнения фаззи-оценок контролируемых параметров, изначально несравнимых в исходном (нефаззифицированном) представлении. Адаптивность искусственных нейронных сетей на основе нечеткой логики, простота и гибкость их разработки и использования в сочетании с высокой надежностью анализа и обработки дан-

ных делает их эффективным инструментом лечащего врача и врача-диагноста [11, 12].

Структура АСД ДСМ соответствует классической структуре автоматизированной системы обработки данных и принятия решений (рис. 1): входные параметры  $P_1, P_2, \dots, P_N$  (результаты ЭКГ, ЭхоКГ- и др. видов диагностики пациента) поступают на нормализующий фаззификатор [19, 20], который выполняет предварительную обработку этих параметров путем их приведения к нечеткому виду (т. н. «фаззификации») и нормализации. Для фаззификации каждого параметра используется соответствующая «функция принадлежности», которая может быть задана таблично, аналитически (формулой) или графически. В результате фаззификации получается нечеткая оценка данного параметра: значение 0 определяет норму, значение в диапазоне  $(0..1/3]$  незначительную патологию, значение в диапазоне  $(1/3..2/3]$  – умеренную патологию, значение в диапазоне  $(2/3..1]$  – значительную патологию.

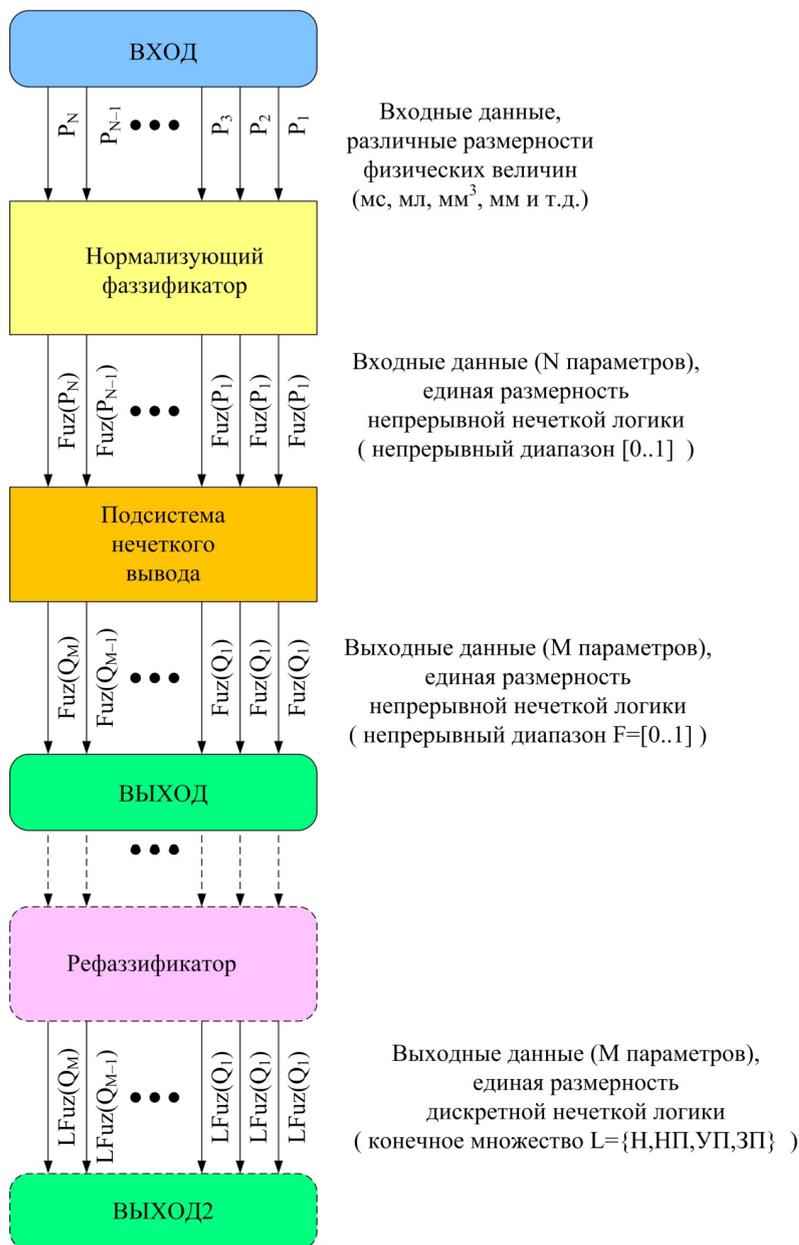


Рис. 1. Структура подсистемы диагностики диссинхронии миокарда

На выходе фаззификатора формируются нечеткие оценки входных параметров, причем, в отличие от входных параметров, все эти нечеткие оценки сравнимы между собой, поскольку являются безразмерными величинами из диапазона от 0 до 1.

Подсистема нечеткого вывода на основе нечеткой искусственной нейронной сети (НИНС, рис. 2) формирует диагностические гипотезы (также в виде нечетких величин) которые поступают непосредственно на выход системы либо на вход рефаззификатора, преобразующего значения непрерывной нечеткой логики в значения дискретной нечеткой логики, выдаваемые на ВЫХОД 2. В первом случае врач получает диагностические гипотезы в числовом виде, каждая гипотеза представлена числом от 0 до 1 и такое представление удобно для дальнейшей обработки, как ручной, так и автоматизированной, например, для оценивания динамики лечения пациента или результатов ресинхронизирующей терапии. Во втором случае врач получает диагностические гипотезы, выраженные в виде лингвистических значений «НОРМА», «НЕЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ», «УМЕРЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ» или «ЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ». Такое представление более наглядно, однако менее удобно при необходимости дальнейшей обработки полученных гипотез, поэтому блок фаззификатора и вспомогательный выход системы отмечены пунктиром как необязательные.

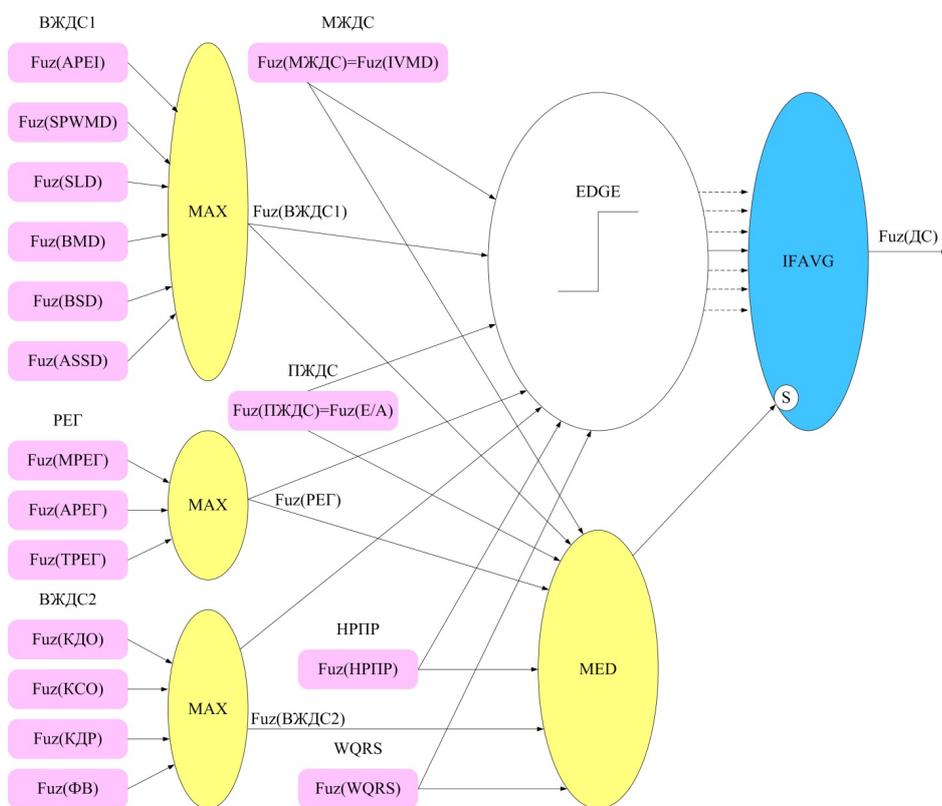


Рис. 2. Структура искусственной нейронной сети нечеткого вывода

В данной работе построена и программно реализована самая ответственная часть АСД – подсистема нечеткого вывода диагностической гипотезы.

Структура НИНС данной подсистемы приведена на рис. 2. Семнадцать входных нейронов формируют на своих выходах нечеткие оценки 17 входных параметров, после чего эти оценки поступают на вход промежуточных нейронов НИНС, и, после промежуточной обработки – на входы выходного нейрона, формирующего главную диагностическую гипотезу в виде нечеткой оценки диссинхронии миокарда. Рассмотрим более подробно функциональное назначение и принципы работы нейронов НИНС нечеткого вывода.

Нейроны из группы ВЖДС1 (группа 1 оценивания внутрижелудочковой диссинхронии) формируют нечеткие оценки по входным параметрам, представляющим разнообразные задержки (APEI, SPWMD и др.). Промежуточный нейрон-максимизатор выбирает наибольшее из этих 6 значений (максимум) и выдает его на свой вход. Нейроны из группы ВЖДС2 (группа 2 оценивания внутрижелудочковой диссинхронии) формируют нечеткие оценки по входным параметрам, характеризующим диссинхронию с точки зрения патологии насосной функции миокарда: нечеткие оценки КДО, КСО, КДР и ФВ поступают на входы соответствующего промежуточного нейрона-максимизатора, а на выходе этого нейрона формируется максимальное из значений. Нейроны из группы РЕГ (группа оценивания регургитации) формируют нечеткие оценки соответственно митральной, аортальной и трикуспидальной

регургитации, после чего на выходе соответствующего промежуточного нейрона-максимизатора формируется соответствующее значение максимума. Четыре одиночных входных нейрона формируют нечеткие оценки соответственно по:

- межжелудочковой диссинхронии (МЖДС);
- предсердно-желудочковой диссинхронии (ПЖДС);
- длительности QRS-комплекса (WQRS);
- нарушениям ритма и проводимости (НПП).

Таким образом, получается 7 нечетких оценок (4 первичных и 3 вторичных), по которым необходимо сформировать результирующую общую оценку.

Для того, чтобы активизировать результирующую диагностическую гипотезу (общую оценку диссинхронии), необходимо,

с одной стороны, выделить наиболее значимые оценки патологии [1–3, 21–23], а с другой стороны, корректно учитывать нечеткие оценки, близкие к нор-

ме или нормовые, то есть исключить возможность слишком оптимистичной или слишком пессимистичной диагностики.

Для этого используются следующие промежуточные нейроны – медианный усреднитель MED, пороговый фильтр EDGE и условный арифметический усреднитель IFAVG. Известно, что медианное усреднение нечувствительно к минимальным и максимальным значениям обрабатываемых данных (т. е. к шумам и выбросам), тогда как арифметическое усреднение чувствительно к ним, зато позволяет формировать сигнал с учетом всех обрабатываемых данных (без исключения максимальных и минимальных).

Достоинства каждого из способов усреднения используем следующим образом. Результат медианного усреднения 7 нечетких оценок с медианного усреднителя поступает на опорный (пороговый) вход арифметического усреднителя. Таким образом, нейрон арифметического усреднителя учитывает только те свои входы (т. е. те несколько оценок из 7), сигналы на которых больше порогового, т. е. больше медианы. По данному подмножеству нечетких оценок вычисляется арифметическое среднее и выдается на выход системы нечеткого вывода как результирующая диагностическая гипотеза. По сути, диагностическая гипотеза (общая оценка) является средним арифметическим тех оценок, которые больше медианы, то есть основывается на наиболее значимых нечетких оценках, однако с учетом всех оценок, в том числе и тех, которые ниже порога (поскольку сама медиана вычисляется по всем оценкам). В итоге диагностическая гипотеза никогда не будет слишком оптимистичной (т. к. арифметическое среднее всегда меньше максимума), и также не будет слишком пессимистичной (т. к. околонормовые значения оценок снижают значение медианы и результирующая оценка также будет снижена).

Рассмотрим основные формулы для расчета соответствующих нечетких оценок.

Оценка внутрижелудочковой диссинхронии по параметрам группы 1:

$$\begin{aligned} \text{Fuz(ВЖДС1)} = & \text{Max}(\text{Fuz(АРЕI)}, \\ & \text{Fuz(SPWMD)}, \text{Fuz(SLD)}, \text{Fuz(BMD)}, \\ & \text{Fuz(BSD)}, \text{Fuz(ASSD)}). \end{aligned} \quad (1)$$

Оценка внутрижелудочковой диссинхронии по параметрам группы 2:

$$\begin{aligned} \text{Fuz(ВЖДС2)} = & \text{Max}(\text{Fuz(КДО)}, \\ & \text{Fuz(КСО)}, \text{Fuz(КДР)}, \text{Fuz(ФВ)}). \end{aligned} \quad (2)$$

Оценка регургитации:

$$\begin{aligned} \text{Fuz(РЕГ)} = & \text{MAX}(\text{Fuz(МРЕГ)}, \\ & \text{Fuz(АРЕГ)}, \text{Fuz(ТРЕГ)}). \end{aligned} \quad (3)$$

Оценка межжелудочковой диссинхронии:

$$\text{Fuz(МЖДС)} = \text{Fuz(IVMD)}. \quad (4)$$

Оценка предсердно-желудочковой диссинхронии:  
 $\text{Fuz(ПЖДС)} = \text{Fuz(Е/А)}. \quad (5)$

Оценку нарушений ритма и проводимости Fuz(НПП) и оценку длительности QRS-комплекса Fuz(WQRS) для системы нечеткого вывода будем считать входными параметрами (поскольку такие оценки являются интегральными, имеют самостоятельное значение и, скорее всего, должны отдельно выводиться модулем электрокардиографического анализа, входящего в состав всего комплекса автоматизированной диагностики так же, как система диагностики диссинхронии миокарда).

Обозначим множество M1 входных параметров для расчета обобщенной оценки диссинхронии

$$\begin{aligned} M1 = & \{\text{Fuz(ВЖДС1)}, \text{Fuz(ВЖДС2)}, \\ & \text{Fuz(РЕГ)}, \text{Fuz(МЖДС)}, \\ & \text{Fuz(ПЖДС)}, \text{Fuz(НПП)}, \text{Fuz(WQRS)}\}. \end{aligned} \quad (6)$$

Определив опорное значение уровня диссинхронии (контрольный уровень значимости) как медиану по множеству M1

$$\text{EDGE} = \text{Med}(M1), \quad (7)$$

обозначим через M2 подмножество таких параметров из множества M1, которые превышают контрольный уровень значимости:

$$\begin{aligned} M2 \subseteq M1, M2 = & \{X_1, X_2, \dots, X_j\}, \\ X_j > & \text{EDGE} \quad \forall j=1..J. \end{aligned} \quad (8)$$

Особый случай, теоретически достижимый, однако маловероятный на практике, составляет множество M1, состоящее из одинаковых элементов. В таком исключительном случае полагаем множество M2 равным M1, поскольку ни один из элементов M1 не может превышать его медиану, а множество M2 должно быть непустым.

Далее выразим обобщенную оценку диссинхронии в виде среднего арифметического по множеству M2:

$$\text{Fuz(DS)} = \text{Avg}(M2) = (X_1 + X_2 + \dots + X_{j-1} + X_j) / J. \quad (9)$$

Система нечеткого вывода описана макросами VBA, находящимися в файле ASD\_DSM.XLS (таблица Excel, рис. 3). Для ввода данных и для работы программы нужно перейти на лист с названием "Data". Запуск макросов должен быть предварительно разблокирован – если это не так, нужно разблокировать макросы (вызвать меню Excel Сервис->Макрос->Безопасность и выбрать уровень безопасности «Средний» или «Низкий»). Чтобы запустить макросы программы, нужно вызвать меню Excel Сервис->Макрос->Макросы и из выпадающего списка выбрать необходимый макрос. На текущий момент доступно три макроса – AutoAnaliz, ClearAll и GenValues.

Макрос ClearAll предназначен для очистки всех ячеек текущего листа. Макрос GenValues предназначен для автоматического заполнения ячеек тестовыми данными и вывода заголовков таблиц (тестовые данные генерируются случайным образом и не представляют реальные клинические случаи, они нужны для быстрой проверки работоспособности программы в целом и вывода диаграмм). Для ручного ввода реальных данных нужно очистить тестовые данные (оставив заголовки таблицы), после чего можно запускать макрос AutoAnaliz. Макрос AutoAnaliz реализует работу системы нечеткого вывода и предназначен для нечеткого вывода обобщенной диагностической гипотезы о степени выраженности диссинхронии (он вычисляет обобщенную нечеткую оценку диссинхронии). При запуске макроса запрашивает начальный и конечный номера строк Excel, которые надо ввести. Например, если требуется проанализировать состояние 10 пациентов, нужно ввести числа 6 и 16, т. к. в строках 1–5 расположены заголовки таблицы, а сами входные данные пациентов должны быть введены с первой по 16-ю строки. После завершения работы макроса в ячейки столбцов, отмеченных подписями «ОТВЕТ», будут занесены результаты вычислений промежуточных и результирующей нечетких оценок, а на листах с диаграммами (рис. 4 и 5) обновятся диаграммы, соответствующие первым трем строкам (в случае необходимости можно добавить требуемое количество дополнительных диаграмм). Обобщенная оценка диссинхронии выводится в столбец «IFAVG7», опорная медиана – в столбец «MED7».

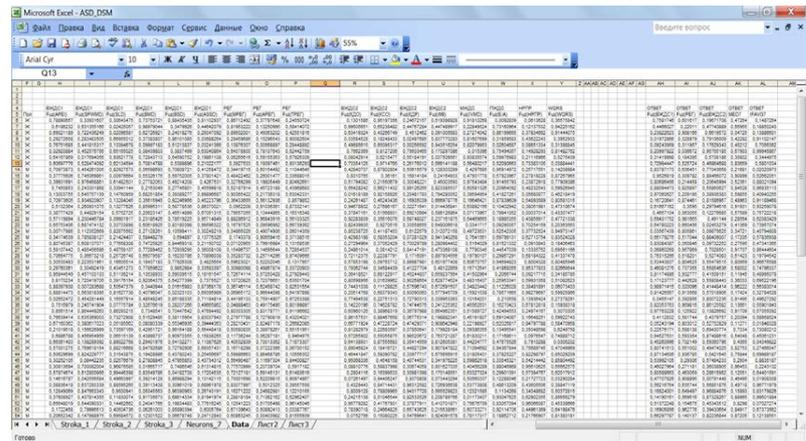


Рис. 3. Внешний вид файла ASD\_DSM с макросами

При разработке структуры программного комплекса автоматизированной системы диагностики диссинхронии миокарда (АСД ДСМ) и реализованных определенных компонентов этого программного комплекса, использован метод нечетких искусственных нейронных сетей в качестве математического аппарата цифровой обработки и анализа данных медицинских исследований – это позволяет врачу ускорить и упростить построение диагноза, проанализировать и сравнить результаты лечения и анализ состояния пациента путем сравнения фаззи-оценок контролируемых параметров, изначально несравнимых в исходном (нефаззифицированном) представлении. Адаптивность искусственных нейронных на основе нечеткой логики, простота и гибкость их разработки и использования в сочетании с высокой надежностью анализа и обработки данных делает их эффективным инструментом лечащего врача и врача-диагноста.

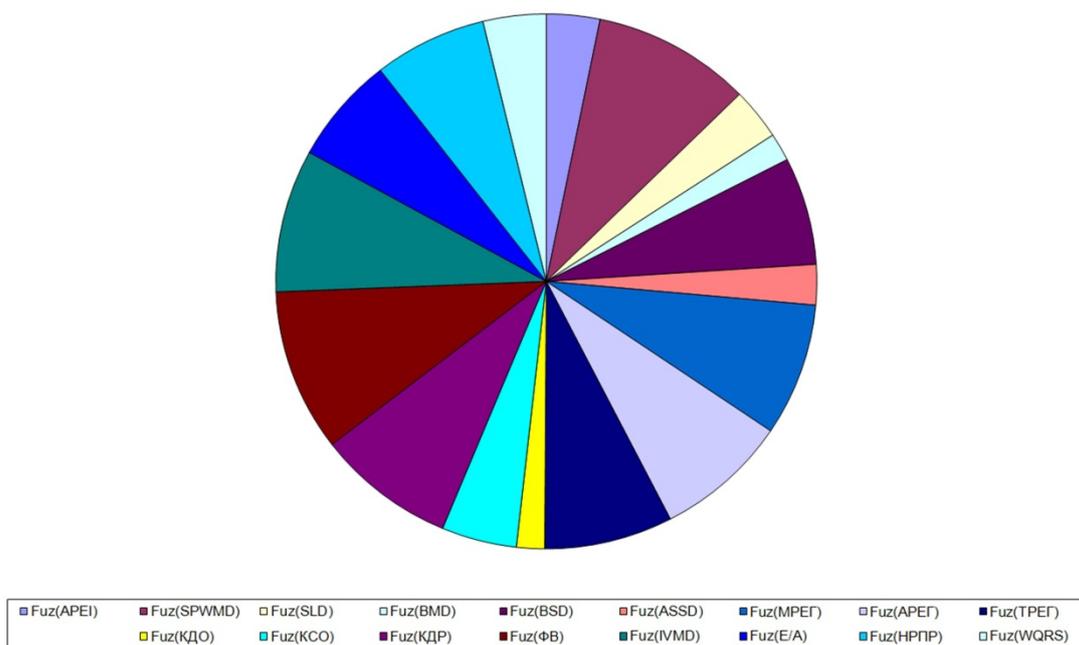


Рис. 4. Круговая диаграмма. Результаты вычислений промежуточных и результирующей нечетких оценок

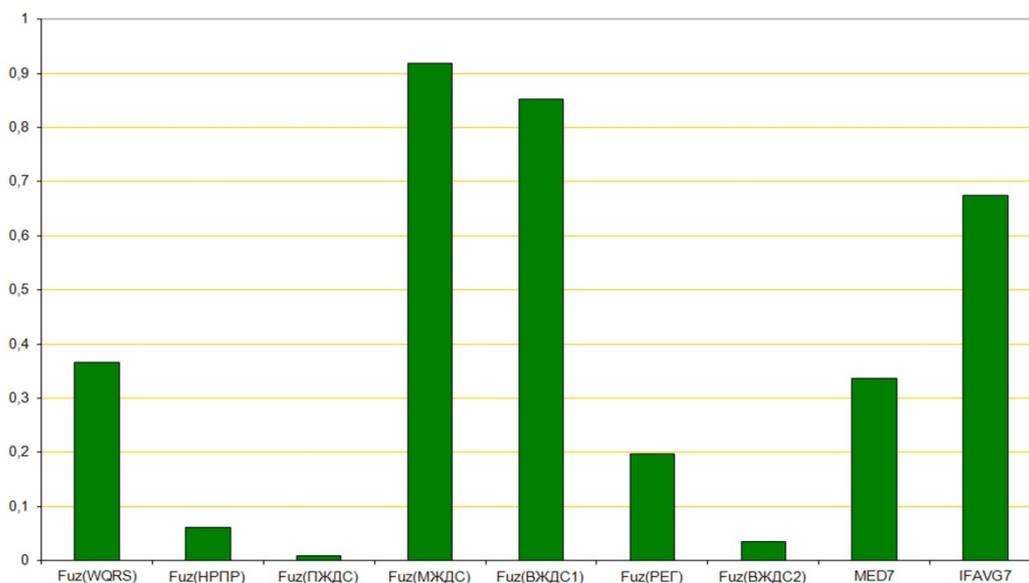


Рис. 5. Столбиковая диаграмма. Результаты вычислений промежуточных и результирующей нечетких оценок

Структура АСД ДСМ соответствует классической структуре автоматизированной системы обработки данных и принятия решений (рис. 1): входные параметры P1, P2...PN (результаты ЭКГ, ЭхоКГ и др. видов диагностики пациента) поступают на нормализующий фаззификатор, который выполняет предварительную обработку этих параметров путем их приведения к нечеткому виду (т. н. «фаззификации») и нормализации.

Для фаззификации каждого параметра используется соответствующая «функция принадлежности», которая может быть задана таблично, аналитически (формулой) или графически. В результате фаззификации получается нечеткая оценка данного параметра:

- значение 0 определяет норму;
- значение в диапазоне (0..1/3] незначительную патологию;
- значение в диапазоне (1/3..2/3] умеренную патологию;
- значение в диапазоне (2/3..1] значительную патологию.

На выходе фаззификатора формируются нечеткие оценки входных параметров, причем, в отличие от входных параметров, все эти нечеткие оценки сравнимы между собой, поскольку являются безразмерными величинами из диапазона от 0 до 1.

Подсистема нечеткого вывода на основе нечеткой искусственной нейронной сети (НИНС) формирует диагностические гипотезы (также в виде нечетких величин) которые поступают непосредственно на выход системы либо на вход рефаззификатора, преобразующего значения непрерывной нечеткой логики в значения дискретной нечеткой логики, выдаваемые на ВЫХОД2.

В первом случае врач получает диагностические гипотезы в числовом виде, каждая гипотеза представлена числом от 0 до 1 и такое представление удобно для дальнейшей обработки, как ручной, так и автоматизированной, например, для оценивания дина-

мики лечения пациента или результатов ресинхронизирующей терапии. Во втором случае врач получает диагностические гипотезы, выраженные в виде лингвистических значений «НОРМА», «НЕЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ», «УМЕРЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ» или «ЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ». Такое представление более наглядно, однако менее удобно при необходимости дальнейшей обработки полученных гипотез, поэтому блок фаззификатора и вспомогательный выход системы отмечены пунктиром как необязательные.

В данной работе построена и программно реализована самая ответственная часть АСД - подсистема нечеткого вывода.

Структура НИНС данной подсистемы приведена на рисунке 2.

17 входных нейронов формируют на своих выходах нечеткие оценки 17 входных параметров, после чего эти оценки поступают на вход промежуточных нейронов НИНС, и, после промежуточной обработки - на входы выходного нейрона, формирующего главную диагностическую гипотезу в виде нечеткой оценки диссинхронии миокарда.

Рассмотрим более подробно функциональное назначение и принципы работы нейронов НИНС нечеткого вывода.

Нейроны из группы ВЖДС1 (группа 1 оценивания внутрижелудочковой диссинхронии) формируют нечеткие оценки по входным параметрам, представляющим разнообразные задержки (APEI, SPWMD и др.).

Промежуточный нейрон-максимизатор выбирает наибольшее из этих 6 значений (максимум) и выдает его на свой вход.

Нейроны из группы ВЖДС2 (группа 2 оценивания внутрижелудочковой диссинхронии) формируют нечеткие оценки по входным параметрам, характеризующим диссинхронию с точки зрения патологии насосной функции миокарда: нечеткие оценки КДО, КСО, КДР и ФВ поступают на входы соответствующего про-

межуточного нейрона-максимизатора, а на выходе этого нейрона формируется максимальное из значений.

Нейроны из группы РЕГ (группа оценивания регургитации) формируют нечеткие оценки соответственно митральной, аортальной и трикуспидальной регургитации, после чего на выходе соответствующего промежуточного нейрона-максимизатора формируется соответствующее значение максимума.

Четыре одиночных входных нейрона формируют нечеткие оценки соответственно по:

- межжелудочковой диссинхронии (МЖДС),
- предсердно-желудочковой диссинхронии (ПЖДС),
- длительности QRS-комплекса (WQRS),
- нарушениям ритма и проводимости (НППР).

Таким образом, получается 7 нечетких оценок (4 первичных и 3 вторичных), по которым необходимо сформировать результирующую общую оценку.

Для того, чтобы объективизировать результирующую диагностическую гипотезу (общую оценку диссинхронии), необходимо, с одной стороны, выделить наиболее значимые оценки патологии, а с другой стороны, корректно учитывать нечеткие оценки, близкие к норме или нормовые, то есть исключить возможность слишком оптимистичной или слишком пессимистичной диагностики. Для этого используются следующие промежуточные нейроны – медианный усреднитель MED, пороговый фильтр EDGE и условный арифметический усреднитель IFAVG.

Известно, что медианное усреднение нечувствительно к минимальным и максимальным значениям обрабатываемых данных (т. е. к шумам и выбросам), тогда как арифметическое усреднение чувствительно к ним, зато позволяет формировать сигнал с учетом всех обрабатываемых данных (без исключения максимальных и минимальных).

Достоинства каждого из способов усреднения используем следующим образом. Результат медианного усреднения 7 нечетких оценок с медианного усреднителя поступает на опорный (пороговый) вход арифметического усреднителя. Таким образом, нейрон арифметического усреднителя учитывает только те свои входы (т. е. те несколько оценок из 7), сигналы на которых больше порогового, т. е. больше медианы. По данному подмножеству нечетких оценок вычисляется арифметическое среднее и выдается на выход системы нечеткого вывода как результирующая диагностическая гипотеза.

По сути, диагностическая гипотеза (общая оценка) является средним арифметическим тех оценок, которые больше медианы, то есть основывается на наиболее значимых нечетких оценках, однако с учетом всех оценок, в том числе и тех, которые ниже порога (поскольку сама медиана вычисляется по всем оценкам). В итоге диагностическая гипотеза никогда не будет слишком оптимистичной (т. к. арифметическое среднее всегда меньше макси-

мум), и также не будет слишком пессимистичной (т. к. околонормовые значения оценок снижают значение медианы и результирующая оценка также будет снижена).

## 5. Результаты исследования

Для практической отработки АСД ДСМ использовались данные больных с ХСН, ИБС и СД 2 типа, представленные в табл. 1 и 2.

Сравнение показателей больных ХСН и ИБС и ИБС+СД 2 типа с контрольной группой в табл. 2, показало, что как у больных ИБС, так и у больных СД 2 типа имеет место достоверное увеличение массы миокарда: толщина задней стенки и перегородки, массы и индекса массы миокарда.

При этом наблюдается уменьшение величины ФВ, увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров и объемов сердца, снижение скорости раннего и позднего диастолического наполнения и увеличение всех показателей, характеризующих наличия диссинхронии миокарда.

Для проверки адекватности используемых вычислительных моделей и методов использовался независимый опрос группы из 12 экспертов-медиков, заключающийся в самостоятельной выработке каждым экспертом диагностической гипотезы (оценки диссинхронии) на основании данных пациентов. Лингвистическое значение усредненной оценки одного и того же пациента разными экспертами совпадает с лингвистическим значением, полученным от АСД ДСМ. Общее количество несовпадений лингвистических значений (по всем 40 пациентам и 12 экспертам) равно 35, т. е. не превышает 7.3 %.

Таблица 1

Клинические, гемодинамические и электрофизиологические данные больных с ХСН, ИБС и СД 2 типа

Показатель	Возрастные группы	Возрастные группы	Возрастные группы	Всего	Контрольная группа
Возраст	46–56	57–64	65–76	46–76	40–60
QRS	0,09±0,04	0,07±0,02	0,08±0,02	0,099±0,26	0,08±0,002
ФВ	54±7,5	63,2±11,0	59,6±8,2	59,24±9,7	68,9±4,3
КСО	56±28,8	54,8±34,4	59,4±22,89	56,4±29	37,9±3,8
КСД	3,6±0,6	3,7±0,9	3,8±0,5	3,7±0,7	3,1±0,2
КДО	118,9±50,3	143,5±35	141±39,2	136,8±54	110,8±8,4
КДР	4,8±0,6	5,1±0,72	5,01±0,9	5,012±0,7	4,9±0,3
d ЛП	3,6±0,7	4,093±0,7	0,094±0,24	3,8±0,7	3,4±0,08
To – SD	9,7±0,03	12,7±0,2	11,3±0,4	11,2±0,02	8,7±0,02
Ts – SD	10,5±4,2	12,5±4,3	13,4±7,5	12,6±7,3	13,2±9,9
To	21,5±0,04	20,6±0,4	21,2±0,03	20,3±0,2	21,7±0,04
Ts	7,2±0,03	7,4±0,3	9,2±0,06	8,7±0,04	8,9±0,02
d Аорты	3,05±0,6	3,1±0,3	3,3±0,3	3,159±0,4	2,7±0,2
d ПП	3,2±0,4	3,7±0,6	3,6±0,4	3,6±0,5	3,3±0,5
d ПЖ	2,7±0,8	2,98±0,3	2,97±0,13	2,96±0,3	2,7±0,4
ТЗС ЛЖ	1,1±0,14	1,2±0,3	1,2±0,1	1,17±0,1	0,86±0,004
ТМЖП	1,21±0,1	1,2±0,2	1,1±0,2	1,208±0,2	0,89±0,06
Масса ЛЖ	189,2±70,2	252±70	260,1±59	233,6±3	86,1±4,6
ИММ ЛЖ	111,3±18,6	148,2±264	153,0±28	46,3±274	85±2,6
Уд. индекс	69,9±1,3	88,0±3,2	81,0±,7	80,4±4,2	43,7±2,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,4±2,6	31,3±3,2	32,6±3,4	31,4±3,3	28,2±1,8

Таблица 2  
Электрокардиографические, гемодинамические и показатели диссинхронии больных, использованные при отработке АСД ДСМ

Показатель	СД 2 типа в сочетании с ИБС и ХСН	ИБС в сочетании с ХСН	Контрольная группа
Количество пациентов	18	7	15
Возраст	59,06±8,4	62,4±5,06	21,7±2,8
QRS	0,08±0,001	0,082±0,001	0,081±0,001
ФВ	59,3±8,02	59,0±14,04	68,9±4,3
КСО	54±26,2	63,6±35,4	37,9±3,8
КСД	3,65±0,5	3,9±0,9	3,1±0,2
КДО	134,5±57,7	147±41,6	110,3±8,4
КДР	4,9±0,7	5,4±0,7	4,9±0,3
d ЛП	3,6±0,4	4,4±0,9	3,4±0,08
d Аорты	3,16±0,5	3,154±0,3	2,7±0,2
d ПП	3,35±0,4	4,05±0,6	3,3±0,5
dПЖ	2,9±0,3	3,08±0,3	2,7±0,4
ТЗС ЛЖ	1,13±0,12	1,2±0,4	0,86±0,004
ТМЖП	1,104±0,2	1,2±0,3	0,89±0,06
Масса ЛЖ	217,7±66,8	276±70,8	86,1±4,6
ИММ ЛЖ	128,1±26,4	162,8±24,3	85±2,6
Уд. индекс	32,3±4,7	41,5±3,3	43,7±2,6
Е	0,83±0,002	0,91±0,04	1,1±0,002
А	0,8±0,04	0,8±0,02	0,7±0,002
Е/А	0,87±0,002	0,8±0,02	1,58±0,003
LVFT	43,2±0,03	57,4±0,02	53,0±0,04
АРЕИ	72,4±0,02	82,7±0,05	73,7±2,8
IVMD	7,4±0,04	6,9±0,07	4,8±0,02
РРЕИ	77,5±0,02	89±0,06	74,2±3,6

## 6. Обсуждение результатов

В настоящее время задача построения единой структурной модели диссинхронии достаточно актуальна, пока что различные исследователи используют различные модели и методы оценки диссинхронии при диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы. Предложенные авторами нечеткие модели и методы оценки диссинхронии обеспечивают простой способ определения оценки диссинхронии как интегрального параметра, зависящего от разнотипных данных различных размерностей.

## 7. Выводы

Результаты проведенных исследований подтверждают адекватность модели и методов определения диссинхронии, используемых для создания автоматизированной системы диагностики диссинхронии миокарда.

## Литература

- Беленков, Ю. Н. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний [Текст]: учебник / Ю. Н. Беленков, С. К. Терновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 355–412.
- Ярошук, Н. А. Оценка систолической функции и показателей диссинхронии у больных инфарктом миокарда [Текст] / Н. А. Ярошук, В. В. Кочмашева, В. П. Дитяев // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4 (96). – С. 13–17.

- Трукшина, М. А. Взаимосвязь диссинхронии миокарда с этиологией сердечной недостаточности и продолжительностью комплекса QRS у пациентов с клинически выраженной ХСН [Текст] / М. А. Трукшина, М. Ю. Ситникова // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2 (100). – С. 6–11.

- Costal, F. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years [Text] / F. Costal, J. Ferreiral // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, Issue 20. – P. 2544–2550. doi: 10.1093/eurheartj/ehs311

- Ruschitzka, F. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex [Text] / F. Ruschitzka, W. T. Abraham, J. P. Singh, J. J. Bax, J. S. Borer, J. Brugada et al. // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369, Issue 15. – P. 1395–1408. doi: 10.1056/nejmoa1306687

- Бокерия, Л. А. Методика применения и оценка эффективности использования эхокардиографии в диагностике диссинхронии до и после имплантации устройств ресинхронизации сердца [Текст] / Л. А. Бокерия, Л. О. Бокерия, О. Н. Кислицина, Л. Н. Киртбая // Анналы аритмологии. – 2010. – № 3. – С. 31–42.

- Cazeau, S. Echocardiographic modelling of cardiac dissynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study [Text] / S. Cazeau, P. Bordachar, G. Jauvert, A. Lazarus, C. Alonso, M. C. Vandrell et al. // Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2003 – Vol. 26, Issue 1. – P. 137–143. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.00003.x

- De Castro, S. Tomographic left ventricular volumetric emptying analysis by real-time 3-dimensional echocardiography: influence of left ventricular dysfunction with and without electrical dyssynchrony [Text] / S. De Castro, F. Faletta, E. Di Angelantonio, C. Conca, A. Marcantonio, M. Francone et al. // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2008. – Vol. 1, Issue 1. – P. 41–49. doi: 10.1161/circimaging.107.763110

- Leitman, M. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function [Text] / M. Leitman, P. Lysyansky, S. Sidenko, V. Shir, E. Peleg, M. Binenbaum et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2004. – Vol. 17, Issue 10. – P. 1021–1029. doi: 10.1016/j.echo.2004.06.019

- Smiseth, O. A. The role of echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony: state of the art and future directions [Text] / O. A. Smiseth, K. Russell, H. Skulstad // European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. – 2012. – Vol. 13, Issue 1. – P. 61–68. doi: 10.1093/ejehocardi/jer243

- Ярушкіна, Н. Г. Гибридные системы, основанные на мягких вычислениях [Текст] / Н. Г. Ярушкіна // Программные продукты и системы. – 2002. – № 3. – С. 19–22.

- Дмитриева, Н. В. Полипараметрическая диагностика в медико-биологических исследованиях [Текст] / Н. В. Дмитриева // Программные продукты и системы. – 2002. – № 3. – С. 32–34.

- Linde, C. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations [Text] / C. Linde, K. Ellenbogen, F. A. McAlister // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9, Issue 8. – P. 3–13. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.026

- Sundell, J. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure [Text] / J. Sundell, E. Engblom, J. Koistinen, A. Ylitalo, A. Naum, K. Q. Stolen et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43, Issue 6. – P. 1027–1033. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.044

- Ukkonen, H. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism [Text] / H. Ukkonen, R. S. Beanlands, I. G. Burwash et al. //

Circulation. – 2003. – Vol. 107, Issue 1. – P. 28–31. doi: 10.1161/01.cir.0000047068.02226.95

16. Van Veldhuisen, D. J. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008 [Text] / D. J. Van Veldhuisen, A. H. Maass, S. G. Priori, P. Stolt, I. C. van Gelder, K. Dickstein, K. Swedberg // European Journal of Heart Failure. – 2009. – Vol. 11, Issue 12. – P. 1143–1151. doi: 10.1093/eurjhf/hfp149

17. Vitarelli, A. Echocardiographic assessment of ventricular asynchrony in dilated cardiomyopathy and congenital heart disease: tools and hopes [Text] / A. Vitarelli, P. Franciosa, Y. Conde, E. Cimino, B. L. Nguyen, A. Ciccaglione, et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2005. – Vol. 18, Issue 12. – P. 1424–1439. doi: 10.1016/j.echo.2005.08.022

18. Уокенбах, Дж. “Excel 2013: профессиональное программирование на VBA” [Текст]: уч. пос. / Дж. Уокенбах. – М.: «ДИАЛЕКТИКА», 2014. – 960 с.

19. Галушкин, А. И. Нейронные сети: Основы теории [Текст]: уч. пос. / А. И. Галушкин. – М.: Горячая Линия-Телеком, 2014. – 496 с.

20. Рутковская, Д. Нейронные сети, генетические алгоритмы и нечеткие системы [Текст]: учебник / Д. Рутковская, М. Пилинский, Л. Рутковский. – М.: Горячая Линия-Телеком, 2013. – 384 с.

21. Yu, C. M. Assessment of left and right ventricular systolic and diastolic synchronicity in normal subjects by tissue Doppler echocardiography and the effects of age and heart rate [Text] / C. M. Yu, H. Lin, P. C. Ho, H. Yang // Echocardiography. – 2003. – Vol. 20, Issue 1. – P. 19–27. doi: 10.1046/j.1540-8175.2003.00003.x

22. Yu, C. M. Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy [Text] / C. M. Yu, Q. Zhang, Y. S. Chan et al. // Heart. – 2006. – Vol. 19. – P. 422–428.

23. Yu, C. M. Critical appraisal of methods to access mechanical dyssynchrony [Text] / C. M. Yu, J. Bax, J. Gorcsan // Current Opinion in Cardiology. – 2009. – Vol. 24, Issue 1. – P. 18–28. doi: 10.1097/hco.0b013e32831bc34e

## References

1. Belenkov, Yu. N., Ternovoy, S. K. (2013). Funkcionalnaya diagnostika serdechno-sosudistyh zabolevaniy Moscow: GEOTAR-Media, 355–412.

2. Yaroshuk, N. A., Kochmashova, V. V., Dityatyev, V. P. (2012). Otsenka sistolicheskoy funktsiyi i pokazateley dissinhroniyi u bol'nyh infarktom miokarda // Russian cardiology magazine, 4 (96), 13–17.

3. Trukshina, M. A., Sitnikova, M. Yu. (2013). Vzaimosvyaz' dissinhroniyi miokarda s etiologiyey serdechnoy nedostatochnosti i prodolzhitel'nostyu kompleksa QRS u patientov s klinicheski vyrazhennoy HSN. Russian cardiology magazine 4 (96), 6–11.

4. Costa, F. M., Ferreira, J., Aguiar, C., Dores, H., Figueira, J., Mendes, M. (2012). Impact of ESC/ACC/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. European Heart Journal, 33 (20), 2544–2550. doi: 10.1093/eurheartj/ehs311

5. Ruschitzka, F., Abraham, W. T., Singh, J. P., Bax, J. J., Borer, J. S., Brugada, J. et al. (2013). Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. New England Journal of Medicine, 369 (15), 1395–1405. doi: 10.1056/nejmoa1306687

6. Bokeriya, L. A., Bokeriya, L. J., Kislitsina, O. N., Kirtbaya, L. N. (2010). Metodika primeneniya I otsenka effektivnosti ispol'zovaniya ehokardiografii v diagnostike dissinhronii do

i posle implantatsii ustroystv resinhronizatsii serdtsa. Arythmology annals, 3, 31–42.

7. Cazeau, S., Bordachar, P., Jauvert, G., Lazarus, A., Alonso, C., Vandrell, M. C. et al. (2003). Echocardiographic Modeling of Cardiac Dyssynchrony Before and During Multisite Stimulation: A Prospective Study. Pacing and Clinical Electrophysiology, 26 (1), 137–143. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.00003.x

8. De Castro, S., Faletta, F., Di Angelantonio, E., Conca, C., Marcantonio, A., Francone, M. et al. (2008). Tomographic Left Ventricular Volumetric Emptying Analysis by Real-Time 3-Dimensional Echocardiography: Influence of Left Ventricular Dysfunction With and Without Electrical Dyssynchrony. Circulation: Cardiovascular Imaging, 1 (1), 41–49. doi: 10.1161/circimaging.107.763110

9. Leitman, M., Lysyansky, P., Sidenko, S., Shir, V., Peleg, E., Binenbaum, M. et al. (2004). Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. Journal of the American Society of Echocardiography, 17 (10), 1021–1029. doi: 10.1016/j.echo.2004.06.019

10. Smiseth, O. A., Russell, K., Skulstad, H. (2011). The role of echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony: state of the art and future directions. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 13 (1), 61–68. doi: 10.1093/ejehocardi/jer243

11. Yarushkina, N. G. (2002). Gibridnie sistemy, osnovannye na myagkikh vichisleniyah. Software products and systems Russia, Tver', MNIIPU, 3, 19–22.

12. Dmitrieva, N. V. (2002). Poliparametricheskaya diagnostika v medico-biologicheskikh issledovaniyah. Software products and systems Russia, Tver', MNIIPU, 3, 32–34.

13. Linde, C., Ellenbogen, K., McAlister, F. A. (2012). Cardiac resynchronization therapy (CRT): Clinical trials, guidelines, and target populations. Heart Rhythm, 9 (8), 3–13. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.026

14. Sundell, J., Engblom, E., Koistinen, J., Ylitalo, A., Naum, A., Stolen, K. Q. et al. (2004). The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. Journal of the American College of Cardiology, 43 (6), 1027–1033. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.044

15. Ukkonen, H. (2002). Effect of Cardiac Resynchronization on Myocardial Efficiency and Regional Oxidative Metabolism. Circulation, 107 (1), 28–31. doi: 10.1161/01.cir.0000047068.02226.95

16. Van Veldhuisen, D. J., Maass, A. H., Priori, S. G., Stolt, P., van Gelder, I. C., Dickstein, K., Swedberg, K. (2009). Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. European Journal of Heart Failure, 11 (12), 1143–1151. doi: 10.1093/eurjhf/hfp149

17. Vitarelli, A., Franciosa, P., Conde, Y., Cimino, E., Nguyen, B. L., Ciccaglione, A. et al. (2005). Echocardiographic Assessment of Ventricular Asynchrony in Dilated Cardiomyopathy and Congenital Heart Disease: Tools and Hopes. Journal of the American Society of Echocardiography, 18 (12), 1424–1439. doi: 10.1016/j.echo.2005.08.022

18. Wokenbah, J (2014). “Excel 2013: VBA professional programming” / Russia. Moscow: DIALEKTIKA, 960.

19. Galushkin, A. I. (2014). Neyronnie seti: osnovy teorii. Moscow: Goryachaya liniya-Telekom, 496.

20. Rutkovskaya, D., Pilinskiy, M., Rutkovskiy, L. (2013) Neyronniye seti, geneticheskiye algoritmy i nechyotkiye sistemy. Moscow: Goryachaya liniya-Telekom, 384.

21. Yu, C.-M., Lin, H., Ho, P.-C., Yang, H. (2003). Assessment of Left and Right Ventricular Systolic and Diastolic Synchronicity in Normal Subjects by Tissue Doppler Echocardiography and the Effects of Age and Heart Rate. *Echocardiography*, 20 (1), 19–27. doi: 10.1046/j.1540-8175.2003.00003.x

22. Yu, C. M., Zhang, Q., Chan, Y. S. et al. (2006). Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain

mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Heart*, 19, 422–428.

23. Yu, C.-M., Bax, J. J., Gorcsan, J. (2009). Critical appraisal of methods to assess mechanical dyssynchrony. *Current Opinion in Cardiology*, 24 (1), 18–28. doi: 10.1097/hco.0b013e32831bc34e

Дата надходження рукопису 16.04.2015

**Руденко Татьяна Анатольевна**, аспирант, кафедра терапії і нефрології, Харківська медичинська академія послєдипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176  
E-mail: tanyarud@mail.ru

**Власенко Михаил Антонович**, профессор, доктор медичинських наук, заведуючий кафедрою, кафедра терапії і нефрології, Харківська медичинська академія послєдипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176

УДК: 618.2:616-005

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.43287

## КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

© В. И. Запорожан, В. И. Линников, В. В. Евдокимова

*Антифосфолипидные антитела оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз, активируя тромбоцитарное звено гемостаза и прокоагулянтные факторы. Наиболее тяжелой формой антифосфолипидного синдрома является катастрофический антифосфолипидный синдром, проявляющийся множественными тромбозами в жизненно важных органах и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител.*

*На клиническом примере предложена схема антикоагулянтной, антиагрегантной, антиоксидантной и иммуномоделирующей терапии внутривенный иммуноглобулин. Рекомендован также к применению эффективный метод терапии – плазмаферез*

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, осложнения беременности, катастрофический АФС, низкомолекулярный гепарин, внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез

*Thus, the Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is much more common than has been assumed until now, in all patients the authors strongly recommend screening for AFA.*

*Furthermore, eclampsia, HELLP-syndrome premature detachment of normally located placentae (PDNSP) can develop in the presence of other defects of hemostasis, in particular in mutation FV Leiden, MTHFR C677T, deficiency of protein C (PC), protein S (PS). The combination of acquired thrombophilia due to APS, with genetic defects worsen hemostasis during the pathological process leading to the development of thrombotic complications. Perhaps a combination of hereditary thrombophilia and APS creates a favorable environment in which, under certain conditions, possible decompensation of the hemostatic system and the development of CAPS.*

*Patients with APS constitute a group of very high risk of thromboembolic complications in the perioperative period. Even a minimally invasive intervention (biopsy, curettage, tooth extraction) may trigger the development of CAPS. Thus, according to Erkan et al. (2003), 40 % of patients develop CAPS was provoked by surgery. The main reasons for the development of thrombotic complications in connection with surgical intervention is the damage to the vessel wall, blood stasis and the abolition of indirect anticoagulants.*

*In the study on the presence of genetic thrombophilia was found heterozygous form of FV Leiden mutation and homozygous mutation of MTHFR C677T.*

*He was diagnosed with pregnancy 14 weeks, APS, mixed form of thrombophilia (a combination of acquisitions and multigenic thrombophilia), hyperhomocysteinemia, weighed down by obstetric and somatic history.*

*It is very urgent and important problem remains diagnosis CAPS, which is inconceivable without the determination of AFA. The latter should be mandatory for all pregnant women with preeclampsia habitual miscarriage, Premature detachment of normally situated placenta (PDNSP), genital herpes history, initial manifestations of septic diseases. In pregnant women with APS naybole is appropriate pathogenetic early antithrombotic therapy with LMWH immunocorrection intravenous immunoglobulin, which allows for the prevention of fetal loss and thrombotic complications, provide a more adequate development of the placenta and fetus, as well as prevent the development of CAPS*

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, pregnancy complications, catastrophic APS, low molecular weight heparin, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis