

УДК 519.254

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В ЗАДАЧАХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Гергет О.М., Кочегуров В.А., Сакбасынова Г.А.

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск,
e-mail: Olgagerget@mail.ru*

Статья является результатом научных исследований сотрудников кафедры Прикладной математики Томского политехнического университета, работающих в коллективе научной школы «Разработка физических основ программного обеспечения энерго-информационного представления функциональных особенностей организма в задачах лечебно-профилактической медицины» и посвящена применению математических методов для прогнозирования здоровья детей. В статье с позиции системного подхода рассматривается технология представления результатов наблюдений, в рамках которой показывается возможность индивидуализированной оценки принятия решения по некоторой известной закономерности, относительно которой оценивается индивидуальное состояние. Изложены основные этапы разработки комплексного прогноза с определением степени риска наиболее частых заболеваний у детей раннего возраста. Особое внимание уделено: разработке прогностических моделей состояния здоровья детей с использованием методов выявления: скрытых закономерностей; типов магистрального поведения организма ребенка на основе построения и анализа магистральных траекторий, определяющих для каждой однородной группы прогноз развития; исследованию видов адаптации с учетом индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: комплексное прогнозирование, система, моделирование, доказательная медицина, адаптация, степень напряжения организма, энергия

MATHEMATICAL METHODS FOR CHILDREN HEALTH STATE PROGNOISING

Gergert O.M., Kochegurov V.A., Sakbasynova G.A.

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: Olgagerget@mail.ru

The article includes results of scientific results achieved at department of Applied Mathematics at Tomsk Polytechnic University. Investigators were working in team of scientific school «Developing principles of software providing energy-information organism functional characteristics representation within the context of preventive and curative medicine». The article brings mathematical methods for children health state diagnosis. A brief overview of used methods is also provided. The article reveals main stages of complex prognosis development that takes into consideration risk of the most common diseases in young children age. Development of children's health predictive models uses methods for detection: hidden dependencies; main types of child organism behaving based on the design and analysis of the main paths defined for each homogeneous group of forecast; types of adaptation reflecting individual features.

Keywords: complex prognosing, system, modeling, evidence medicine, adaptation, degree of strain, energy

Состояние проблемы. В настоящее время наибольшее число исследований в сфере биомедицинского прогнозирования посвящено исходу течения заболевания. Значительно меньше изучены вопросы прогнозирования состояния здоровых новорожденных детей при воздействии тех или иных факторов. Однако решение данных задач представляет собой наиболее актуальную часть проблемы, поскольку открывается возможность профилактики не только заболеваний, но и состояний на грани нормы и патологии, что особенно актуально для детей раннего возраста, когда малейшие изменения оказывают огромное влияние на состояние здоровья новорожденных.

Для доказательной медицины необходимо, чтобы в арсенале врача при принятии решения по результатам обследования были обоснованные методы и критерии, обеспечивающие объективные доказательства постановки диагноза и проводимого курса лечения [2]. Все существующие в настоящее время подходы можно разделить на две группы:

1. Статистические, позволяющие с определенным риском выявить закономерности функционирования организма.

2. Функциональные зависимости, формируемые на основе законов, определяющих обменные энерго-информационные процессы, происходящие в организме.

Наиболее развитые и широко применяемые в настоящее время статистические методы, которые являются безусловно полезными и в большинстве случаев позволяют понять общую тенденцию изучаемых процессов. Имеется три направления развития статистических методов – параметрическая, непараметрическая и робастная статистика. В зависимости от поставленной задачи выбирается для обработки результатов наблюдений одно из трех направлений. Однако статистические методы с точки зрения практической медицины обладают одним существенным недостатком, не позволяющим принимать доказательные выводы при индивидуальном прогнозе и выявлении воздействий лечебных процедур

в динамике. В связи с этим, можем говорить о необходимости разработки принципов врачебной технологии, основанной на использовании функциональных зависимостей, когда на фоне общих закономерностей была бы возможность делать доказательные выводы о состоянии здоровья каждого обследуемого. В этом отношении использование функциональных зависимостей на основе компартментальных моделей открытого типа, рассмотренных в работах Новосельцева, позволяет вводить критерии, обеспечивающие индивидуальную оценку состояния здоровья и контролировать динамику воздействия лечебных процедур.

Нами разрабатываются комплексные методы прогнозирования здоровья детей раннего возраста. При этом возникают проблемы обоснованного:

1. Отбора переменных, связанных с функционированием организма; определения методов измерения и их наблюдение.

2. Анализа наблюдаемых величин; выделения аномальных наблюдений, искажающих статистические оценки.

3. Выделения существенных переменных, наиболее полно отражающих функционирование взаимодействующих систем организма.

4. Выбора методов, обеспечивающих кластеризацию результатов наблюдений и позволяющих получать усредненные оценки, адекватно отражающие функционирование выделенных однородных групп объектов.

Для выявления общих закономерностей и решения проблем адекватного выбора наблюдаемых переменных используются статистические методы. Здесь решены проблемы кластеризации наблюдений, удаление аномальных наблюдений, формирование однородных групп. Индивидуальная оценка обеспечивается на основе функциональных моделей.

Статистическая обработка исходных данных. С целью получения надежной оценки и прогноза здоровья детей, необходимо выбрать признаки, которые не только описывали бы состояние организма в прошлом и настоящем, но и отражали особенности его реактивности и адаптационные возможности. В качестве таких признаков исследовались: анамнестические данные, позволяющие выявить наследственно-генетический фон, дающие представление о действии неблагоприятных факторов во антенатальном, интра- и перинатальном периодах; данные лабораторных и инструментальных исследований (показатели крови, кариометрии, кардиоинтервалографии), позволяющие проводить оценку состояния организма ребенка и выявить взаимосвязь систем организма. На первом этапе исследований выявлены и удалены аномальные наблюдения в данных [3]. Для решения этой задачи использовался метод Ирвина. При использовании этого метода вычисляется величина

$$\lambda_t = \frac{|y_t - y_{t-1}|}{S_y},$$

где $S_y = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{t=1}^n (y_t - \bar{y})^2}$, $\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n y_t$.

Если полученное λ_t превышает табличное значение (находимое в зависимости от числа наблюдений во временном ряде и уровня значимости), то элемент считается аномальным наблюдением. Аномальные наблюдения необходимо исключить из временного ряда, заменив на расчетные значения (например, на среднее из двух соседних значений). Результаты для показателя «Васкулоэндотелиальный ростовой фактор VEGF» приведены на рис. 1.

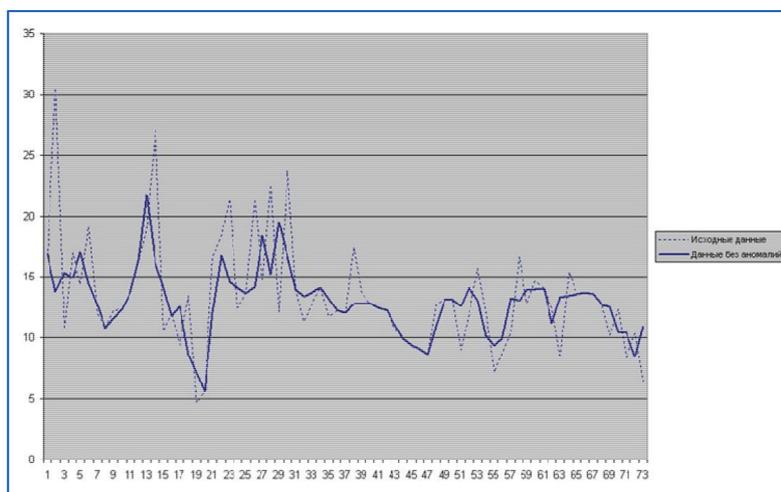


Рис. 1. Результат применения метода Ирвина на временном ряде показателя VEGF

На втором этапе исследований все полученные данные были ранжированы по информативности и степени влияния на результирующие показатели с помощью метода построения диаграммы Парето [5]. Основными достоинствами данного метода являются: визуальное представление результатов; хорошая достоверность выделения информативных показателей; сохранение исходных данных в неизменном виде, что ускоряет и облегчает интерпретирование полученных результатов. Согласно правилу построения диаграммы Парето, по исходным данным определяется частота отклонений каждого показателя от нормы [5]:

$$a_i = \begin{cases} 0, & \text{если } x_i \in (x_{\text{нв}}, x_i); \\ 1, & \text{если } x_i \in (x_{\text{нв}}, x_i); \end{cases} b_i = \sum_{i=1}^n a_i, I=1, \dots, n.$$

где b_i – число отклонений i -го показателя; x_i – значение i -го показателя конкретного пациента; $(x_{\text{нв}}, x_i)$ – нижняя и верхняя граница нормы i -го показателя; n – количество показателей.

Полученные отклонения располагаются в порядке их значимости и вычисляется кумулятивный процент.

Диаграмма Парето, построенная по показателям исследования, представлена на рис. 2.

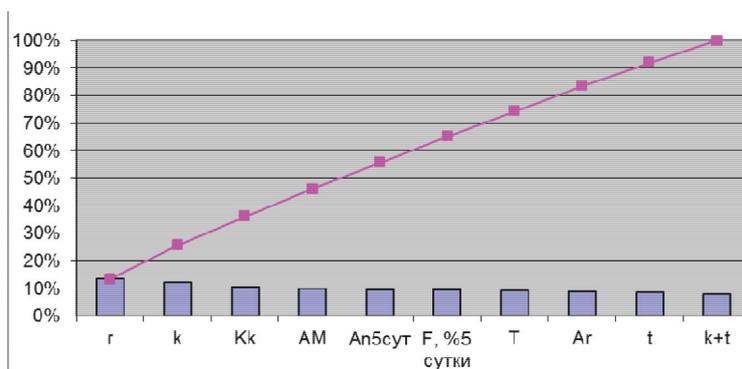


Рис. 2. Диаграмма Парето

Большинство решающих правил используют методы статистики, основанные на применении прогностических коэффициентов и обучающих выборок, составленных из группы детей с известным состоянием здоровья. Для формирования прогностических коэффициентов была произведена оценка степени тесноты связей: для количественных признаков с помощью выборочного коэффициента корреляции, а для качественных признаков – рангового коэффициента парной корреляции [6].

Комплексное прогнозирование здоровья детей. Естественно-научной основой предвидения является способность организма опережающе отражать действительность. В статье с позиции системного подхода рассматривается технология представления результатов наблюдений, в рамках которой показывается возможность индивидуализированной оценки принятия решения с использованием функциональных зависимостей, формируемых на основе законов, определяющих обменные энерго-информационные процессы, происходящие в организме ребенка. В целом организм ребенка будем рассматривать, как некоторую сложную динамическую систему, взаимодействующую с внешней средой

и обладающей внутренними энергетическими ресурсами [1].

Имеется проблема формирования энергетических показателей на основе наблюдаемых переменных состояния, поскольку их измерения производятся в неоднородных шкалах и требуются знания их производных. Поэтому при моделировании необходимо измеряемые величины привести к единым системным шкалам, ввести адекватные единицы измерения, опираясь на принцип баланса, подобия и сохранения размерности.

Это достаточно сложная задача и в каждом конкретном случае требует дополнительных исследований. Здесь мы формально введем единую шкалу измерений, и представленные в новой шкале переменные состояния и их производные назовем обобщенными переменными. Запишем их в виде $q\{q_1, \dots, q_n\}, \dot{q}\{\dot{q}_1, \dots, \dot{q}_n\}$.

В обобщенных координатах состояние системы определяется уровнем кинетической энергии $W_k\{q, \dot{q}\}$ и потенциальной $W_n\{q, \dot{q}\}$. При этом частные производные:

$$\frac{\partial W_k(q, \dot{q})}{\partial \dot{q}} = P(q, \dot{q})$$

$$\frac{\partial W_n(q, \dot{q})}{\partial q} = F(q, \dot{q})$$

соответственно равны обобщенному импульсу или количеству движения вдоль каждой координаты (реактивность гомеостатических свойств системы) и обобщенной силе, определяющую резервные возможности гомеостаза (напряжение организма), и включающие все силы, действующие внутри системы.

Связь между $x(t)$ и $q(t)$ определяется некоторым нелинейным преобразованием $x(t) = x(q(t))$ и

$$\dot{x}(t) = \frac{\partial x(t)}{\partial q} \frac{dq(t)}{dt}.$$

Обменные процессы описывают состояние системы. Для характеристики обменных процессов введем разность между кинетической и потенциальной энергией.

$$\Delta W(q, \dot{q}) = W_k(q, \dot{q}) - W(q, \dot{q}).$$

Данное выражение позволяет учитывать внутренние затраты и внешние поступления энергии. Следовательно, справедливо равенство:

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \Delta W(q, \dot{q})}{\partial \dot{q}_i} - \frac{\partial \Delta W(q, \dot{q})}{\partial q_i} = \Phi_i(q, \dot{q}),$$

$$\text{где } \Phi_i(q, \dot{q}) = \frac{\partial W_n(q, \dot{q})}{\partial q_i} + \frac{\partial x^T(t)}{\partial q_i} \frac{dP(q, \dot{q})}{dt}$$

Здесь $\Phi_i(q, \dot{q})$ – силовая функция, которая способствует при естественных потерях восстановлению функциональных возможностей организма (за счет внутренних и внешних источников энергии).

Режим $\Phi_i(q, \dot{q}) = 0$ характеризует динамическое равновесие, при этом переменные состояния совершают циклические колебания в допустимых пределах вблизи равновесия значения, (т.е. не выходят за пределы нормы) которое в свою очередь может медленно изменяться во времени, что фактически определяет закономерность развития системы, т.е. ее магистраль.

Показателем функционирования динамических систем являются темпы относительного изменения переменных состояния в единицу времени:

$$T_i = \frac{\dot{x}_i(t)}{x_i(t)}.$$

Для оценки темпов относительного изменения переменных состояния (медленно изменяющиеся процессы) целесообразно использовать среднегеометрический пока-

$$\text{затель [4]: } \tilde{A}_x(t) = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n x_i(t)}.$$

Для равновесного состояния (функционирование в пределах нормы) среднегеометрическое значение равно:

$$\tilde{A}_{x_0}(t) = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n x_{i_0}(t)}.$$

Относительные отклонения среднегеометрического значения биообъекта от равновесных определяется в виде:

$$\frac{\Delta \tilde{A}_x(t)}{\tilde{A}_{x_0}(t)} = \frac{1}{n} \frac{\sum_{i=1}^n \Delta x_i(t)}{x_{i_0}(t)}.$$

При известных значениях $\tilde{A}_{x_0}(t)$ для интервалов времени, в пределах которых

$\tilde{A}_{x_0}(t)$ остается неизменным, оценкой принадлежности наблюдений к траектории $\tilde{A}_{x_0}(t)$ является условие:

$$\frac{\sum_{i=1}^n \Delta x_i(t)}{x_{i_0}(t)} = 0.$$

При известных допустимых отклонениях $\pm \Delta x_m$, где Δx_m – норма принимаемая врачами. Характер напряженности состояния системы может быть определен на основе относительного изменения среднегеометрических показателей из выражений:

$$\gamma = \frac{\alpha^2}{1 - \alpha^2},$$

$$\text{где } \alpha^2 = \frac{\Delta x^m(t) \Delta x(t)}{\Delta x_m^m \Delta x_m}.$$

В данных выражениях $0 \leq \alpha \leq 1$ и $0 \leq \gamma \leq \infty$.

При значениях α и γ , близких к 0, можно делать заключение о том, что у данного ребенка процесс становления показателей проходит без отклонений, при значениях существенно отличных от 0, можно утверждать, что процесс становления происходит с нарушением гомеостатических свойств организма (и его напряжения).

При таком подходе открывается возможность профилактики не только заболеваний, но и состояний на грани нормы и патологии, что особенно актуально для детей раннего возраста, когда малейшие изменения оказывают огромное влияние на состояние здоровья новорожденных.

Интерес представляет выделение однородных групп детей, закономерности развития которых происходят по адекватным магистральным траекториям. Такой подход используется в экономике (теория магистралей), когда рассматривается проблема сбалансированного развития производственных процессов в условиях межотраслевых связей. Перед выходом на магистраль, как правило, производятся необходимые структурные преобразования в производстве, зависящие от его начального состояния. Важным остается обеспечения соответствующего контроля и поддержание необходимых условий магистрального развития при нарушениях под воздействием внутренних и внешних факторов.

Приведем результаты обработки данных для выявления закономерности реакции организма ребенка на условия жизнедеятельности по показателям крови. Для проведения исследования экспертами были сформированы 3 группы детей: группа здоровых детей; дети с риском возникновения отклонений в состоянии здоровья; больные дети (диагностировано перинатальное поражение центральной нервной системы ППЦНС). В ходе работы моделировались усредненные значения для указанных выше групп, относительно которых формировались индивидуальные модельные траектории, представленные на рис. 3.

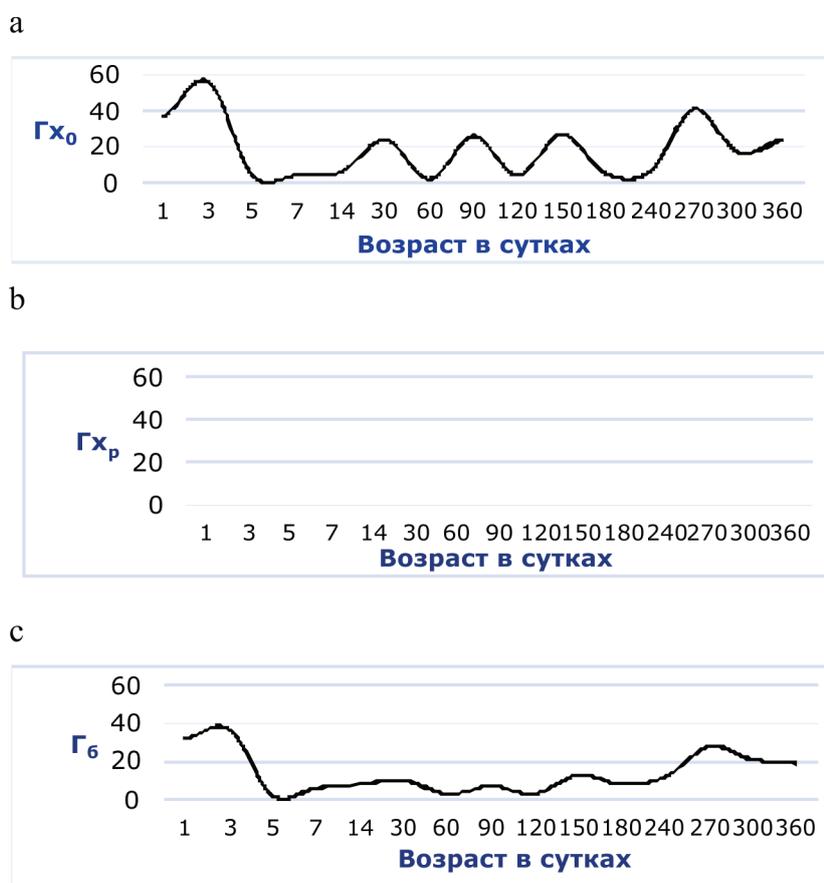


Рис. 2. Модельные траектории закономерностей для различных групп детей:
 а – здоровые дети; б – дети с риском возникновения отклонений в состоянии здоровья;
 с – больные дети

Принадлежность к той или иной группе каждого ребенка можно оценивать с использованием коэффициентов α и γ , характеризующих степень напряженности.

Все рассмотренные подходы реализованы в виде программ. Однако существующий комплекс программ разработан в разных приложениях. В связи с этим, есть необходимость реализовать интегрированную систему на единой платформе.

Диагностические и прогностические исследования в интегрированной информационной системе планируется осуществляться, посредством реализации системы в виде модулей с применением распараллеленных вычислений. Информационная система будет построена на современной программной платформе .NET (среда разработки – Microsoft Visual Studio). Это позволит использовать разрабатываемый

программный продукт не только на персональных компьютерах, но и в короткие сроки осуществить импортирование на облачные и высокопроизводительные системы Microsoft (Windows Azure). Создание облачной системы обработки медико-диагностической информации даст возможность значительному числу заинтересованных лиц получить доступ к моделям и методам, не прибегая к разработке собственной вычислительной платформы и программного обеспечения. При наличии современных операционных систем, позволяющих создавать собственные облачные решения, и широкому внедрению подключений к сети Интернет в медицинских учреждениях, удаленный облачный сервис может являться удобным средством помощи в постановке диагноза для врачей без применения дополнительного программного и аппаратного обеспечения.

Заключение. Представленный в статье комплексный подход к прогнозированию состояния здоровья детей, основанный на статистических методах анализа данных, является универсальным и позволяет выявить общие для различных стрессирующих факторов закономерности формирования состояния здоровья. Прогностический подход способствует наиболее эффективной организации помощи детям, сохранению

и укреплению здоровья. Осуществляемый прогноз дает возможность медицинскому персоналу контролировать ход развития ребенка в раннем возрасте и позволяет определить риск и сроки возникновения тех или иных заболеваний.

Исследования проводились по заказу ГУ «Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан» в рамках выполнения госбюджетного договора по программе «Грантовое финансирование научных исследований».

Список литературы

1. Баевский Р.Н., Чернышов М.К. Некоторые аспекты системного подхода и анализа временной организации функций в живом организме. – М.: Наука, 1986. – 274 с.
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
3. Гергет О.М., Кочегуров А.И. Решение актуальных медицинских задач математическими методами / LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co. KG: Монография. – 145 с.
4. Кочегуров В.А., Гергет О.М., Константинова Л.И. Модели закономерностей развития детей в раннем периоде и методы оценки их состояния // Проблемы информатики. – 2012, Спецвыпуск. – С. 6-12.
5. Сахаров В.Л., Андреев А.С. Методы математической обработки электроэнцефалограмм: учебное пособие. – Таганрог: Антон, 2000. – 44 с.
6. Степанова Е.И., Нарциссов Р.П., Кочегуров В.А., Константинова Л.И. Прогнозирование здоровья детей раннего возраста. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1987. – 160 с.