

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИСКРЕТНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИНАМИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Е. В. Высоцкая

Кандидат технических наук, профессор*

E-mail: evisotska@mail.ru

А. П. Порван

Кандидат технических наук, старший научный сотрудник*

E-mail: porvan_a_p@mail.ua

*Кафедра биомедицинской инженерии**

Ю. Г. Беспалов

Старший научный сотрудник***

E-mail: k-n@nm.ru

К. В. Носов

Кандидат физико-математических наук, научный сотрудник***

***Лаборатория моделирования адаптационных механизмов

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

пл. Свободы, 4, г. Харьков, Украина, 61022

E-mail: k-n@nm.ru

В. А. Клименко

Доктор медицинских наук, заведующая кафедрой

Кафедра пропедевтики педиатрии №2

Харьковский национальный медицинский университет

пр. Ленина, 4, г. Харьков, Украина, 61166

E-mail: klim-64@mail.ru

А. А. Трубицын

Инженер

E-mail: altr999@mail.ru

Кафедра проектирования и эксплуатации электронных аппаратов**

**Харьковский национальный университет радиоэлектроники

пр. Ленина, 16, г. Харьков, Украина, 61166

У статті пропонується підхід до прогнозування перебігу atopічного дерматиту (АД) у дітей з використанням нового класу математичних моделей - дискретного моделювання динамічних систем, який дозволяє провести коректну верифікацію стану дитини з АД на основі зіставлення ідеалізованої траєкторії поведінки біологічної системи, отриманої в результаті моделювання, і значень клінічних ознак

Ключові слова: прогнозування, atopічний дерматит, динамічна система, дискретне моделювання, кореляційні матриці Спірмена

В статті пропонується підхід к прогнозуванню течення atopічного дерматиту (АД) у дітей з використанням нового класу математических моделей - дискретного моделювання динаміческих систем, которий позволяеть провести коректну верифікацію состояния ребенка с АД на основе сопоставления идеализированной траектории поведения биологической системы, полученной в результате моделирования, и значений клинических признаков

Ключевые слова: прогнозирование, atopический дерматит, динамическая система, дискретное моделирование, корреляционные матрицы Спирмена

1. Введение

Атопический дерматит (АД) является актуальной проблемой современной медицины. Актуальность обусловлена, прежде всего, распространенностью болезни – она выше в детском возрасте и составляет до 20 % в Европе [1].

АД – важная экономическая проблема. Цена лечения одного больного с легким, средней тяжести и тяжелым течением болезни превышает затраты на лечение детей с инсулинозависимым сахарным диабетом и бронхиальной астмой [2].

АД – важная социальная проблема, т.к. всякое хроническое заболевание, оказывает существенное влия-

ние на «качество жизни» пациента и его семьи, также может являться причиной инвалидизации больного.

2. Анализ литературных данных и постановка проблемы

Для врача, занимающегося лечением ребенка с АД, большое практическое значение имеет определение прогноза заболевания, т. к. от этого зависит объем, длительность терапии и решение вопроса о назначении «агрессивных» препаратов типа гормонов и иммуносупрессантов, имеющих серьезные побочные эффекты. Определить прогноз течения АД методом

логического анализа клинических данных не представляется возможным, т.к. имеет место воздействие множества факторов с разнонаправленным прогностическим значением [3]. Объективизировать прогноз, повысить его достоверность можно только путем использования математического моделирования.

На сегодняшний день известен ряд математических методов и моделей, позволяющих оценить тяжесть проявления различных дерматопатологий и провести прогнозирование их развития [4–6].

Так для прогнозирования изменения иммунологических показателей у детей с АД [7] и степени эффективности снижения тяжести проявления АД [8] авторами предлагается использовать метод множественной регрессии. Полученная в [7] модель на основе отобранных информативных показателей позволяет построить расширенную иммунограмму, с дальнейшим определением тенденции изменения каждого из изучаемых признаков. При этом в [8] в качестве зависимого параметра выступает динамика индекса SCORAD, а уравнение регрессии имеет вид:

$$D_{sk} = 1,34147 - 0,000820741 * IgE - 0,00382642 * АКТГ + 0,0209401 * \text{эндорфин}, \quad (1)$$

где D_{sk} – динамика индекса SCORAD; IgE – уровень иммуноглобулина E в плазме крови в остром периоде, мМЕ/мл; АКТГ – уровень адренокортикотропного гормона в плазме крови в остром периоде, нг/л; эндорфин – уровень эндорфина в плазме крови в остром периоде, нг/л.

К недостаткам описанных методов следует отнести сложность измерения выявленных информативных диагностических показателей, прогноз развития заболевания только для острых форм проявления, отсутствие возможности учета взаимодействия множества признаков течения АД, что не позволяет в полной мере оценить состояние организма ребенка и назначить соответствующее лечение.

Существующие методы выявления дерматологических заболеваний и прогнозирования их течения, основанные на использовании искусственных нейронных сетей способны выявлять скрытые закономерности между используемыми параметрами и строить обобщенные характеристики, например, обобщенные иммунограммы. Так в работах [9, 10] предлагается подход к выявлению псориаза на ранних стадиях развития с использованием автоассоциативной нейронной сети на основе вектора 35-ти значимых иммунологических и биохимических показателей крови, с последующим определением вероятности выздоровления. К недостаткам данного подхода можно отнести использование большого количества прогностически значимых показателей, сложность математических вычислений, результат которых не всегда гарантирует правильность ответа нейронной сети.

Среди методов принятия решений, используемых при прогнозировании течения дерматопатологий, можно выделить метод риска развития профессионально обусловленных заболеваний [11], позволяющий прогнозировать уровень развития аллергодерматозов, представляя входные и выходные параметры в виде лингвистических переменных. К недостаткам метода следует отнести: необходимость большого объ-

ема обучающей выборки, сложность математических вычислений, отсутствие параметризации информативных показателей.

Также известен метод прогнозирования течения распространенных аллергодерматозов с использованием адаптивной модели нечеткого вывода [12], позволяющий по результатам проведения иммунологического исследования построить множество правил нечеткого вывода для идентификации диагноза и на основе экспертных высказываний определить исход заболевания. К недостаткам метода можно отнести: использование только иммунологических показателей, отсутствие учета взаимосвязи между прогностическими признаками, необходимость большого объема обучающей выборки для построения правил нечеткого вывода.

Для учета указанных недостатков наиболее удобным средством построения модели прогноза течения АД у детей представляется теория динамических систем, одним из главных преимуществ которой является строгая идентификация динамического процесса относительно некоторого эталонного алгоритма. Под идентификацией некоторого динамического процесса будем понимать определение параметров изменения состояния системы под действием влияющих факторов.

К настоящему времени предложены различные алгоритмы идентификации динамических систем. Так, алгоритмы стохастической аппроксимации представляют наиболее универсальный класс методов идентификации, однако не учитывают имеющуюся априорную информацию как о помехах, так и о параметрах объекта моделирования. Используемые оптимальные алгоритмы рекуррентной формы метода наименьших квадратов не всегда оказываются адекватными к имеющейся априорной информации в условиях системных помех и часто приводят к погрешности вычислений, что может привести к потере полезной диагностической информации [13].

Математический метод дискретного моделирования динамических систем (ДМДС) позволяет учесть не только описанные погрешности и недостатки, но также выявить скрытые взаимосвязи между параметрами, которые участвуют в процессе идентификации состояния системы в качестве которой выступает организм ребенка с АД [14]. Таким образом, целью работы является построение математической модели прогнозирования течения АД у детей на основе системы взаимодействия диагностических признаков с использованием ДМДС, что позволит определить прогностическую рабочую гипотезу для определения состояния ребенка в динамике и более обоснованно подойти к выбору методов терапии.

3. Цель и задачи исследования

Целью работы является: построение математической модели прогнозирования течения АД у детей. Для этого используется математический аппарат ДМДС, который позволит выявить скрытые взаимосвязи между информативными признаками и определить характер протекания АД. Для достижения этой цели строится для каждого из прогностических факторов

условно-эталонная траектория системы. В дальнейшем при индивидуальном обследовании пациентов фиксируются прогностические факторы и сопоставляются с условно-эталонной траекторией, что позволяет выбрать прогностическую рабочую гипотезу и на ее основе определить объем и характер лечения детей.

4. Применение ДМДС для прогнозирования течения АД у детей

Прогнозирование течения АД у детей заключается в том, что анализируемые прогностические факторы, такие как оценка степени интенсивности зуда по 10-бальной шкале; наличие и выраженность морфологических элементов сыпи по 3-х бальной шкале; ранжированное для каждой возрастной группы значения показателя IgE включают в формулу, по которой определяют состояние пациента. Для прогнозирования используется математический аппарат дискретного моделирования динамических систем (ДМДС), для чего формируется массив наблюдений \tilde{A} , в виде матрицы размером $4 \times m$, где m – количество наблюдений. Затем рассчитывается корреляционная матрица Спирмана $\tilde{\Xi}$ между параметрами в матрице наблюдений \tilde{A} и корреляционная матрица Спирмана $\tilde{\Xi}$ между строчками минора B , который определяется как цикл траектории динамической системы. Далее минимизируется значение функции $D = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=i+1}^4 (r_{ij} - \rho_{ij})^2$, где r_{ij} – элемент матрицы $\tilde{\Xi}$, ρ_{ij} – элемент матрицы $\tilde{\Xi}$, после чего строится для каждого из параметров условно-эталонная траектория системы, определяется шаг ее изменения. Данный шаг определяет точки контроля состояния пациента. Затем, при индивидуальном обследовании пациентов, фиксируется каждый из прогностических факторов и сопоставляется со значением условно-эталонной траектории на участке l, m .

Определяются эталонные признаки B_i . Каждый эталонный признак соответствует клиническому признаку, т. е. B_1 соответствует степени зуда, B_2 – морфологическим элементам сыпи, B_3 – значению показателя IgE, B_4 – распространенности.

Считается, что каждый эталонный признак является динамической величиной, т.е. принимает некоторые значения в дискретные моменты времени $t=0, 1, 2, \dots$

Через $B_i(t)$ ($i=\overline{1,4}$, $t=0, 1, 2, \dots$) обозначим значение эталонного признака i в момент времени t . Значения $B_i(t)$ являются целочисленными значениями от 1 до K , где K – количество уровней варьирования эталонного признака.

Если в начальный момент времени $t=0$ эталонные признаки принимают значения $B_i(0)$ ($i=\overline{1,4}$), то состояния динамической системы эталонных признаков в дискретные моменты времени можно представить в виде бесконечной вправо матрицы B :

$$B = \begin{bmatrix} B_1(0) & B_1(1) & B_1(2) & \dots \\ B_2(0) & B_2(1) & B_2(2) & \dots \\ B_3(0) & B_3(1) & B_3(2) & \dots \\ B_4(0) & B_4(1) & B_4(2) & \dots \end{bmatrix} \quad (2)$$

Функция перехода F от состояния системы эталонных признаков в момент времени t до состояния в момент $t+1$ определяется следующим алгоритмом: методом экспертных оценок задаются матрицы размерностью 4×4 верхнего C^* и нижнего C порогов, определяющие в дальнейшем функцию переходов. Для элементов $C_{i,j}, C_{i,j}^*$ матриц C и C^* соответственно, для всех i, j должно выполняться условие $1 < C_{i,j} < C_{i,j}^* \leq K$, при этом $C_{i,j}^* - C_{i,j} \geq 2$. Введем множество $\Omega = \{-, 0, +\}$. Будем считать, что между каждой парой эталонных признаков системы B_i и B_j , существует отношение из множества, которое можно записать как $\Lambda(B_i, B_j) = \omega_{ij,1}, \omega_{ij,2}$, где $\omega_{ij,1}, \omega_{ij,2}$ – элементы из множества Ω , что отвечают паре i, j .

В случае $i=j$ выполняется $\omega_{ij,1}, \omega_{ij,2}$, отношение Λ имеет свойство: из $\Lambda(B_i, B_j) = \omega_{ij,1}, \omega_{ij,2}$ выходит $\Lambda(B_j, B_i) = \omega_{ij,2}, \omega_{ij,1}$ т. е. отношения между B_i и B_j восстаиваются по отношениям между B_j и B_i .

Считаем, что в момент времени t система находится в состоянии $B_1(0), B_2(0), B_3(0), B_4(0)$.

Для определения функции перехода F найдем числа $f_i (i=\overline{1,4})$.

Числа f_i определяются из трех условий:

1) Если $\Lambda(B_j, B_i) = (-, u)$,

где u – произвольный элемент множества Ω , тогда

$$f_i = \begin{cases} -1, & \text{если } B_i(t) > c_{ij}^*, \\ 0, & \text{если } c_{ij} + 1 \leq B_i(t) \leq c_{ij}^* - 1, \\ 1, & \text{если } B_i(t) > c_{ij}. \end{cases} \quad (3)$$

2) если $\Lambda(B_j, B_i) = (+, u)$, тогда:

$$f_i = \begin{cases} -1, & \text{если } B_i(t) > c_{ij}, \\ 0, & \text{если } c_{ij}^* - 1 \leq B_i(t) \leq c_{ij} + 1, \\ 1, & \text{если } B_i(t) > c_{ij}^*. \end{cases} \quad (4)$$

3) если $\Lambda(B_j, B_i) = (0, u)$, тогда $f_i = 0$.

Переход от состояния $B_j(t)$ к состоянию $B_j(t+1)$ происходит по правилу:

$$B_j(t+1) = \begin{cases} \max\{B_j(t) - 1, 1\}, & \text{если } \min_{1 \leq i \leq n} \{f_i\} = -1, \\ B_j(t), & \text{если } \min_{1 \leq i \leq n} \{f_i\} = 0, \\ \min\{B_j(t) + 1, K\}, & \text{если } \min_{1 \leq i \leq n} \{f_i\} = 1. \end{cases} \quad (5)$$

При заданных условиях количество возможных состояний системы равно K^4 , начиная с некоторого момента T траектория системы становится периодической, т. е. выполняется $B_j(t) = B_j(t+T)$ для всех j и любого $t \geq t_0$ для некоторого момента времени и $t_0 \geq 0$ для некоторого целого T .

На третьем шаге вычисляется конечный минор \tilde{B} матрицы B , который определяет динамику течения АД начиная с момента t_0 .

$$\tilde{B} = \begin{bmatrix} B_1(t) & B_1(t+1) & \dots & B_1(t+T-1) \\ B_2(t) & B_2(t+1) & \dots & B_2(t+T-1) \\ B_3(t) & B_3(t+1) & \dots & B_3(t+T-1) \\ B_4(t) & B_4(t+1) & \dots & B_4(t+T-1) \end{bmatrix} \quad (6)$$

На четвертом шаге вычисляется корреляционная матрица Спирмена для признаков \tilde{A} .

$$\Xi = \begin{bmatrix} 1 & \rho_{12} & \rho_{13} & \rho_{14} \\ \rho_{21} & 1 & \rho_{23} & \rho_{24} \\ \rho_{31} & \rho_{32} & 1 & \rho_{34} \\ \rho_{41} & \rho_{42} & \rho_{43} & 1 \end{bmatrix}, \tag{7}$$

где ρ_{ij} – коэффициент корреляции Спирмена между признаком i и признаком j .

На пятом шаге исчисляется корреляционная матрица Спирмена между строками минора (3):

$$\tilde{\Xi} = \begin{bmatrix} 1 & r_{12} & r_{13} & r_{14} \\ r_{21} & 1 & r_{23} & r_{24} \\ r_{31} & r_{32} & 1 & r_{34} \\ r_{41} & r_{42} & r_{43} & 1 \end{bmatrix}. \tag{8}$$

На шестом шаге рассчитывается мера близости D (мера адекватности модели исследуемому явлению) между матрицами Ξ и $\tilde{\Xi}$:

$$D = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=i+1}^4 (r_{ij} - \rho_{ij})^2. \tag{9}$$

Таким образом, каждому массиву наблюдений, содержащему признаки A_i из системы отношений между компонентами динамической системы, и начальными условиями динамической системы $V_i(t) = (V_1(0), V_2(0), V_3(0), V_4(0))$ ставится в соответствие некоторая величина D . Идентификация состояния заключается в выборе системы отношений между компонентами динамической системы и начальными условиями $V_1(0), V_2(0), V_3(0), V_4(0)$, которые минимизируют величину D . Параметры модели, которые дают минимальное значение D , считаются наиболее близкими к характеристикам реальной системы.

После этого строят условно эталонную траекторию системы, находят шаг ее изменения, характеризующий точки контроля состояния пациента. В дальнейшем при индивидуальном обследовании пациентов фиксируются прогностические факторы каждого из них и сопоставляются эти данные с условно-эталонной траекторией, определяя участок, соответствующий состоянию пациента в некоторый момент времени. Построенная на основании данных траектория системы позволяет выбрать прогностическую рабочую гипотезу для определения состояния пациента в динамике, т. е. прогнозировать течение АД.

Для прогнозирования течения АД с использованием ДМДС были проанализированы данные 90 пациентов, условно разделенных на две группы: группа 1 – условно здоровых детей (35 человек); группа 2 – дети с различными стадиями АД (55 чел.).

На основании данных группы 1 с помощью ДМДС была получена эталонная матрица V протекания АД для больных в возрасте 6 – 9 лет со средним или легким обострением болезни и меньшим уровнем распространенности (табл. 1), в которой столбцы – условные шаги во времени, строчки – выраженность симптомов по трехбалльной шкале, а также построена эталонная траектория системы, описывающая динамику АД у

детей (рис. 1), где по оси абсцисс – шаги цикла, по оси ординат – клинические параметры в условных единицах, принятые для ДМДС: 1 – низкий, 2 – средний, 3 – высокий.

Таблица 1

Значение эталонной матрицы

Симптомы	Условные шаги во времени								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
IgE	1	1	1	2	3	3	3	2	1
Степень зуда	1	1	1	2	2	1	1	1	1
Распространенность	1	2	3	3	3	2	1	1	1
Морфологические элементы сыпи	1	1	1	2	2	1	1	1	1

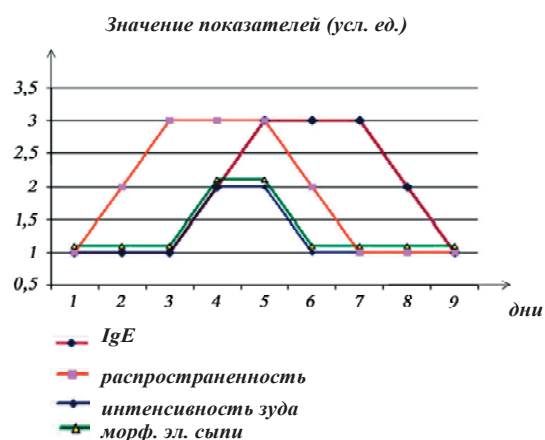


Рис. 1. Эталонная траектория системы, описывающая динамику АД

Далее, на основе соотношения идеализированной траектории системы и значений клинических признаков объектов группы 2 в первый день обследования сделан прогноз, согласно которому в данном случае природные адаптационные механизмы способствуют снижению степени зуда уже в ближайшие дни. Динамика клинических симптомов объектов группы 2 представлена на рис. 2.

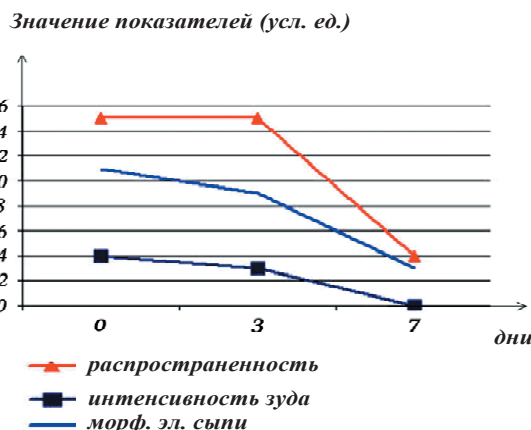


Рис. 2. Траектория динамики клинических проявлений АД у больных

Сделанный прогноз позволил определить объем терапии для больных – среди антигистаминных препаратов предпочтение было дано неседативным средствам, являющимся более безопасными и не влияющим на деятельность центральной нервной системы. Динамика клинических симптомов больных и фоне терапии, которая назначена с учетом прогноза, представлена на (рис. 2). Этот прогноз подтвердился, доказательством чего является траектория, которая реально наблюдается в данном случае.

5. Выводы

На сегодняшний день прогнозирование исхода АД представляет особый интерес для практикующего врача и, с целью более обоснованного выбора методов терапии, предполагает разработку соответствующих математических моделей. Для прогнозирования течения

АД был применен математический аппарат ДМДС, в качестве основных параметров которого выступали четыре клинических признака, характеризующие состояние пациента. По построенной траектории, на основании смоделированных данных, была выбрана прогностическая рабочая гипотеза для определения состояния пациента в динамике. В результате клинической апробации предложенный подход позволил определить объем терапии для больных. Наблюдение в анамнезе позволило подтвердить эффективность выбранной терапии и правильность сделанного прогноза.

Таким образом, применение ДМДС позволяет провести корректное прогнозирование течения АД у детей на основе соотношения идеализированной траектории системы и значений клинических признаков, что позволяет аргументированно решать вопросы дальнейшей терапии с целью повышения качества жизни пациента.

Литература

1. Carroll, Cl. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family and society [Text] / Cl. Carroll, R.V. Balkrishnan, S. R. Feldman // *Pediatric Dermatology*. – 2005. – Vol. 22. – P. 192–199.
2. Коган, Б. Г. Современная терапия аллергических дерматозов [Текст] / Б. Г. Коган, В. Б. Терлецкий, Р. В. Терлецкий // Украинский журнал дерматологии венерологии косметологии. – 2005. – № 3(8). – С. 22–24.
3. Карабутов, Н. Н. Структурная идентификация систем [Текст] / Н. Н. Карабутов. – М.: МГИУ, 2008. – 160 с.
4. Бых, А. И. Метод анализа иерархий при построении мультифакторных моделей дифференциальной диагностики atopического дерматита [Текст] / А. И. Бых, Е. В. Высоцкая, А. П. Порван, И. И. Ключник, А. А.Т рубицын // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2010. – Т. 3, № 6 (45). – С. 4–8.
5. Патент України на корисну модель №83397 [Текст] / Высоцкая Е. В., Бондаренко Т. П., Порван А. П., Беспалов Ю. Г., Носов К. В., Клименко В. А., Трубицин О. О. // Спосіб прогнозування перебігу atopічного дерматиту у дітей, 2013. – Бюл. № 17.
6. Высоцкая, Е. В. Математическое моделирование в дифференциальной диагностике лекарственной болезни [Текст] : Mater. IX mezín. vedecko-prakticka konf. / Е. В. Высоцкая, А. И. Печерская, Э. Н. Солошенко // Zpravu vedecke ideje – 2013. Matematika. Moderni informacni technologie. – P.: Education and Science, 2013. – С. 2730.
7. Прангишвили, И. В. Идентификация систем и задачи управления: на пути к современным системным сетодологиям [Текст] / И. В. Прангишвили, В. А. Лотоцкий, К. С. Гинсберг, В. В. Смолянинов // Проблемы управления. – 2004. – № 4
8. Белан, Э. Б. Прогнозирование бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом [Текст] / Э. Б. Белан, В. Е. Веровский // Вестник ВолГМУ, 2006.
9. Высоцкая, Е. В. Формирование вектора значимых показателей клинико-биохимических анализов пациентов с псориазом с помощью искусственной нейронной сети для выявления заболевания на ранних стадиях [Текст] / Е. В. Высоцкая, А. Н. Беловол, Ю. Ю. Кириченко // Прикладная радиоэлектроника. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 280–284.
10. Высоцкая, Е. В. Обучение искусственной нейронной сети для диагностирования дерматологических заболеваний пациентов [Текст] : сб. докладов II Всеукр. научно-практич. конф. / Е. В. Высоцкая, Ю. В. Кириченко, Н. В. Жукова // Информационные технологии и автоматизация. – 2009. – С. 20–21.
11. Чикина, Н. А. Изучение влияния внутренних факторов риска на развитие алергодерматозов у рабочих химико-фармацевтических предприятий [Текст] / Н. А. Чикина, И. В. Антонова // Вестник НТУ «ХПИ». Тематический выпуск: Информатика и моделирование. – 2007. – № 19. – С. 195–200.
12. Чикина, Н. А. Нечеткая экспертная система прогноза риска развития профессионально обусловленных заболеваний [Текст] / Н. А. Чикина, И. В. Антонова // Вестник НТУ «ХПИ». Тематический выпуск: Информатика и моделирование. – 2010. – № 31. – С. 127–132.
13. Кораблев, И. В. Дифференциальная диагностика алергодерматозов с использованием адаптивной модели нечеткого вывода [Текст] / Н. М. Кораблёв, И. В. Сорокина, А. Э. Макогон // Системи обробки інформації. – 2009. – № 3 (77).
14. Беспалов, Ю. Г. Дискретная модель системы с отрицательными обратными связями [Текст] / Ю. Г. Беспалов, Л. Н. Дереча, Г. Н. Жолткевич, К. В. Носов // Вісник Харківського національного університету. Серія «Математичне моделювання. Інформаційні технології. Автоматизовані системи управління». – 2008. – № 833. – С. 27–38.