

УДК 004.891.3

С. В. Єфремова, О. К. Городецька, к. т. н., Л. М. Добровська, к. п. н., доц.**ПРОГРАМНИЙ ДОДАТОК ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ХВОРИХ НА
ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ**

В роботі розглянуто процес створення програмного додатку для оцінки віддаленого стану хворих, яким в дитинстві було встановлено діагноз ювенільний ревматоїдний артрит. Складністю поставленої задачі є те що хворі оцінювалися початково в дитячому віці, потім їм надавалося відповідне лікування, яке має бути встановлене індивідуально для кожного хворого і в результаті цього лікування симптоми захворювання повинні зникнути або бути мінімізовані. Для оцінки ступеня захворювання використані показники JADI-A (індекс суглобових пошкоджень) та JADI-E (індекс позасуглобових пошкоджень). В роботі застосовані дані 289 хворих.

Запропоновано застосування методів лінійного програмування для побудови системи регресійних рівнянь, які дозволяють прогнозувати кількісні характеристики стану хворого в дорослому періоді з урахуванням проведеної тактики лікування. Структура системи моделей складається з моделей, які оцінювали стан JADI-A та JADI-E у віддаленому періоді, а також додаткові параметри управління. Це показники, які мають бути певним чином обмежені. Представлені моделі також можуть бути використані для підбору персоналізованої тактики лікування, яка враховуючи початковий стан хворого дозволить мінімізувати кількість суглобових та позасуглобових пошкоджень. Ці моделі були оцінені на точність за допомогою коефіцієнта детермінації та всі вони показали загальну точність більше 0.9 на тестових даних, що свідчить про їх високу якість. Всі моделі лягли в основу програмного додатку, який може бути використаний для збереження даних хворих на всіх етапах обстеження та для оцінки їх стану. Цей програмний продукт розроблено на мові програмування R, з використанням фреймворку Shiny. З його допомогою лікарі зможуть спостерігати цього пацієнта, зберігати результати обстежень та проводити оцінку стану хворого.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, прогностична модель, регресійний аналіз, методи дослідження операцій.

Вступ

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) є найпоширенішим дитячим ревматологічним розладом. Частота випадків ЮРА в різних регіонах земного шару становить від 0,05 до 0,8 %, захворюваність – від 2 до 16 – 20 випадків на рік на 100 000 дитячого населення, смертність – 0,5 – 1 % [1]. В Україні поширеність ЮРА становить 0,2 – 0,4 на 1000 дитячого населення. Показники захворюваності ЮРА відрізняються в різних регіонах України. Хвороба переважно зустрічається в Чернігівській області (0,48), м. Києві (0,42), Дніпропетровській області (0,34) [3]. У частини хворих діагноз встановлюється при першому зверненні до лікаря, через рік спостереження можливі діагностичні помилки містять також четверті випадки захворювання, що визначає складність клінічної діагностики цієї патології у дітей. У половині хворих розвивається інвалідність після 3 – 5 років хвороби [1].

Пацієнти з ЮРА потребують постійної підтримувальної лікувальної терапії. У зв'язку з тим, що хвороба починається в дитинстві, основною проблемою є підбір такої тактики лікування, яка враховує стан хворого в дитинстві та дозволить зменшити прояв хвороби в дорослому віці. Одним з можливих варіантів рішення такої задачі є побудова оптимізаційних моделей, які можуть дозволити оцінити можливий стан хворого в дорослому віці на стадії вибору лікування. По суті, подібна задача зводиться до пошуку мінімуму певного математичного рівняння, коли деякі їх змінні ми можемо змінювати в певних межах.

Метою цієї статті є створення програмного додатку, який дозволить оцінити ймовірний стан хворого враховуючи проведене лікування.

Матеріали дослідження. В якості матеріалу дослідження була використана база даних Наукові праці ВНТУ, 2022, № 4

хворих на ЮРА. Загальна кількість пацієнтів, які потрапили до бази даних склала 289 осіб, а саме 148 жінок та 141 чоловік. Вік хворих знаходився у межах від 16 до 57 років, середній вік – 26,1 років. Всім пацієнтам проводились загальноклінічні дослідження з метою оцінки типу артриту та наявних симптомів. База даних містила характеристики хворих в ранньому періоді, характеристики проведеного лікування та стан хворих у віддаленому дорослому періоді.

Постановка задачі. Клінічні дані, які були використані в дослідженні були розбиті на групи за їх змістом. Їх можна представити, як блокову матрицю об'єкт-властивості [2]:

$$X = \left| P \mid S^{in} \mid Q^{in} \mid S^{out} \mid Q^{out} \mid U \right|$$

де $p_i, i=1, \dots, g$: змінні, що описують початкові параметри пацієнта (вік, стать, вага, аналізи крові, клінічні симптоми захворювання). Ці змінні є важливими при призначенні тактики лікування, але не будуть модельовані як змінні стану після лікування; q^{in}, q^{out} : головна характеристика захворювання, що може бути розглянута як головний критерій лікування (мінімізація клінічних проявів). В якості такого критерія в цьому дослідженні було обрано індекс суглобових пошкоджень JADI-A[3] та індекс позасуглобових пошкоджень JADI-E після лікування; $S_i^{in}, S_i^{out} i=1, \dots, d$: змінні стану пацієнта, значення яких також необхідно врахувати при оцінці стану пацієнта після лікування. База даних містить значення стану пацієнта до $S_i^{in}, i=1, \dots, d$ та після лікування $S_i^{out}, i=1, \dots, d$; $u_i i=1, \dots, h$: змінні що характеризують застосоване лікування (دوزи та тривалість прийому медикаментів) [4].

Для зручності, дані що описано вище можна представити блочною матрицею об'єкт-властивості X:

$$X = \left| P \mid S^{in} \mid Q^{in} \mid S^{out} \mid Q^{out} \mid U \right|$$

де $\mathbf{P} = \begin{vmatrix} P_{11} & \cdots & P_{1g} \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ P_{n1} & \cdots & P_{ng} \end{vmatrix}$ – матриця параметрів пацієнтів, де кожний її рядок містить значення g

параметрів відповідного до номеру рядку пацієнта, n – кількість пацієнтів у вибірці;

$$\mathbf{S}^{in} = \begin{vmatrix} S_{11}^{in} & \cdots & S_{1d}^{in} \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ S_{n1}^{in} & \cdots & S_{nd}^{in} \end{vmatrix}, \mathbf{S}^{out} = \begin{vmatrix} S_{11}^{out} & \cdots & S_{1d}^{out} \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ S_{n1}^{out} & \cdots & S_{nd}^{out} \end{vmatrix}, d - \text{кількість змінних стану пацієнтів};$$

$\mathbf{Q}^{in} = (q_1^{in}, q_2^{in}, \dots, q_n^{in})^T, \mathbf{Q}^{out} = (q_1^{out}, q_2^{out}, \dots, q_n^{out})^T$ – вектори значень критерію до та після застосування лікування;

$$\mathbf{U} = \begin{vmatrix} u_{11} & \cdots & u_{1h} \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ u_{n1} & \cdots & u_{nh} \end{vmatrix}, h - \text{кількість змінних, що мають лікувальну дію.}$$

Матриця X подає дані переходу об'єкту i , що знаходиться в стані s_{ij}^{in} , q_i^{in} $j=1, \dots, d$ в стан s_{ij}^{out} , q_i^{out} $j=1, \dots, d$ за допомогою застосованих значень лікувальних впливів u_{ij} , $j=1, \dots, h$. І так для кожного пацієнта $i=1, \dots, n$ [5].

На першому етапі дослідження з усієї множини параметрів, що характеризують пацієнтів була відібрана множина характеристик хворих, які мали статистично значиму кореляцію з індексами JADI-A та JADI-E. Крім того, відкинуті показники, що мали взаємну кореляцію між собою. Повний перелік параметрів представлено в табл. 1.

Таблиця 1.

Параметри пацієнтів

Параметр	Позначення
1	2
P_1 (X1)	Вік на момент огляду
P_2 (X2)	Стать ж-1, ч-2
P_3 (X3)	Вік пацієнта на початок захворювання, р
P_4 (X4)	Ранкова скованість в дитинстві, хв
P_5 (X5)	Швидкість осідання еритроцитів дебют, хв
P_6 (X6)	Глюкоза в крові в дитинстві до лікування
s_1^{in} (X7)	Швидкість осідання еритроцитів в дитинстві до лікування
s_2^{in} (X8)	С-Реактивний білок в дитинстві до лікування
s_3^{in} (X9)	Вираженість болю по візуально аналоговій шкалі в дитинстві до лікування
U_1	Тривалість прийому глюкокортикоїдів
U_2	Глюкокортикоїди, кумулятивна доза
U_3	Метотрексат, доза
s_1^{out} (X10)	Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) в дорослому віці після лікування
s_2^{out} (X11)	С-Реактивний білок в дорослому віці після лікування
s_3^{out} (X12)	Вираженість болю по візуально аналоговій шкалі в дорослому віці після лікування
P_8 (X14)	Наявність симетричного артриту в дитинстві
P_9 (X15)	Біль в шийному відділі в дитинстві
P_{10} (X16)	Наявність дактилітів в дитинстві
P_{11} (X17)	Наявність лімфаденопатії, спленомегалії в дитинстві
P_{12} (X18)	Біль в хребті в дитинстві
P_{13} (X19)	Наявність увеїту в дитинстві
q_1^{out}	Індекс суглобових пошкоджень
q_2^{out}	Індекс позасуглобових пошкоджень

Вирішення поставленої задачі. Поставлена задачі була вирішена за допомогою мови Наукові праці ВНТУ, 2022, № 4

програмування R та середовища розробки R Studio. Були складені регресійні моделі для критерію q_1^{out} та q_2^{out} , а також обмежень S_1^{out} , S_2^{out} , S_3^{out} при виконанні задачі оптимізації. Для цього задана матриця була розширена, шляхом додавання до змінних типу x змінні типів: x^2 , $\frac{1}{x}$, $x_i * x_j$, $\frac{1}{x^2}$, $\frac{1}{x_i * x_j}$, а також добутків цих змінних на критерії управління U_1 , U_2 та U_3 .

Результат моделювання JADI A наведено нижче:

$$\begin{aligned}
 q_1^{out} = & 0,012 * X7 * X8 - 0,000001241 * U2 * X7 * X8 - 0,00003347 * U3 * X4 * X9 \\
 & + 0,006 * U3 * X9X5 + 0,715 * X17 + 0,001 * U3 * X7X1 - 0,185 * X8X3 \\
 & + 0,006 * U2X62 - 3,924 * U3X4 * X9 + 0,683 * X19 - 0,528 * X2 \\
 & + 504,709 * 1X7 * X8 - 0,028 * U1 * X4X7 + 0,674 * X4X7 - \mathbf{7,210}
 \end{aligned} \quad (1)$$

Коефіцієнт детермінації для моделі q_1^{out} становить 0,963, що свідчить про високу точність результатів.

Діаграма залишків – це графік, який показує залишки на вертикальній осі та незалежну змінну на горизонтальній осі. Якщо точки на залишковому графіку випадково розподілені навколо горизонтальної осі, модель лінійної регресії достатньо описує табличні дані, в іншому випадку більш прийнятною є нелінійна модель [6]. В нашому випадку цей графік може бути використаний для оцінювання того, чи була достатньо розширена вхідна матриця змінних.

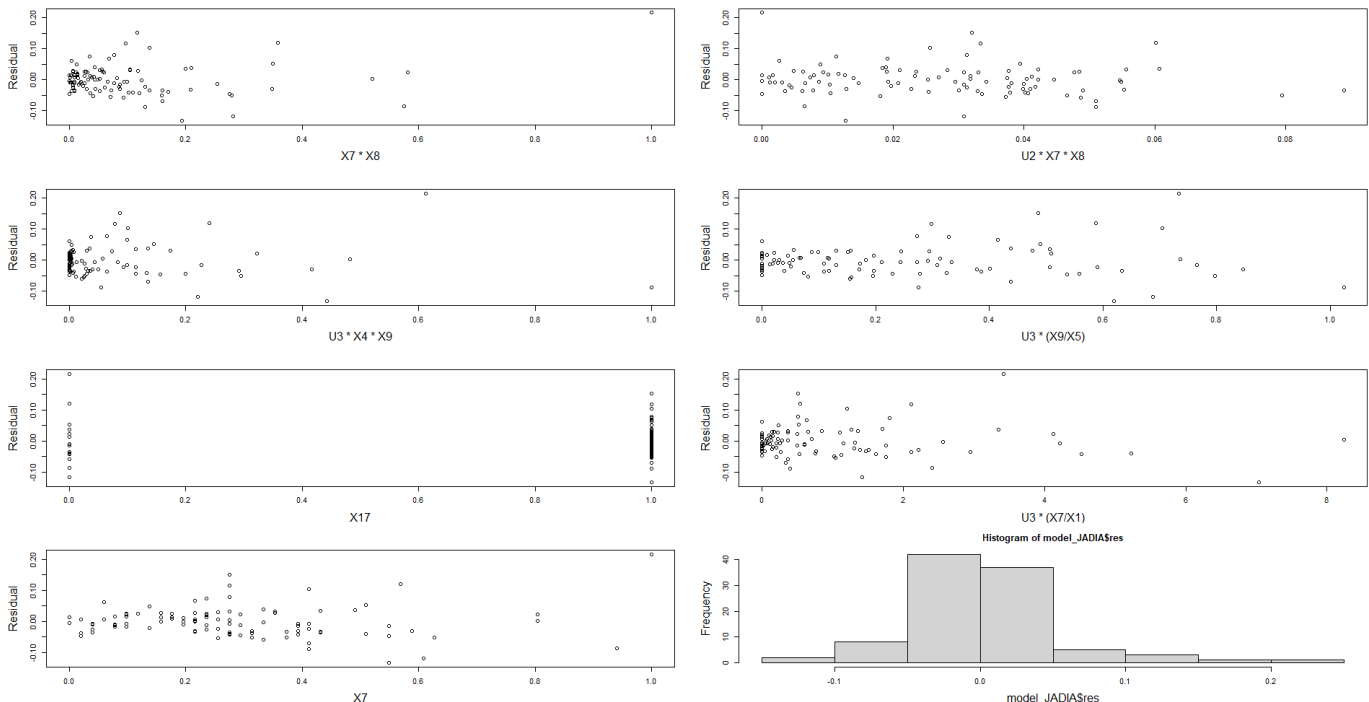


Рис. 1. Графіки моделі «JADI A»

На графіках ми бачимо, що залишкові величини розподілені від -0.10 до 0.20 для інших змінних регресора. З графіка гистограми для залишку ми бачимо, що більша частина залишку зосереджена поблизу середнього значення з майже нормальною кривою, при цьому крива має тонкі проміжки на кінцях.

Результати регресії для JADI E наведені нижче.

$$\begin{aligned}
q_2^{out} = & 0,010 * X5 * X9 - 1,060 * X19 - 0,006 * X5 * X7 - 0,007 * U1 * X5 - 0,121 * X9 \\
& + 0,00001297 * U3 * X7 - 0,175 * U3 + 0,203 * X14 + 0,017 * U3 * X4X8 \\
& + 0,231 * U3X3 * X8 + 0,0000003582 * U2 * X5 * X8 + 0,013 * U1 * X9X8 \\
& - 0,05 * U2X92 - 0,001 * U3 * X9X4 + \mathbf{4,916}
\end{aligned} \quad (2)$$

Коефіцієнт детермінації для моделі q_2^{out} становить 0,945, що також свідчить про високу точність результатів.

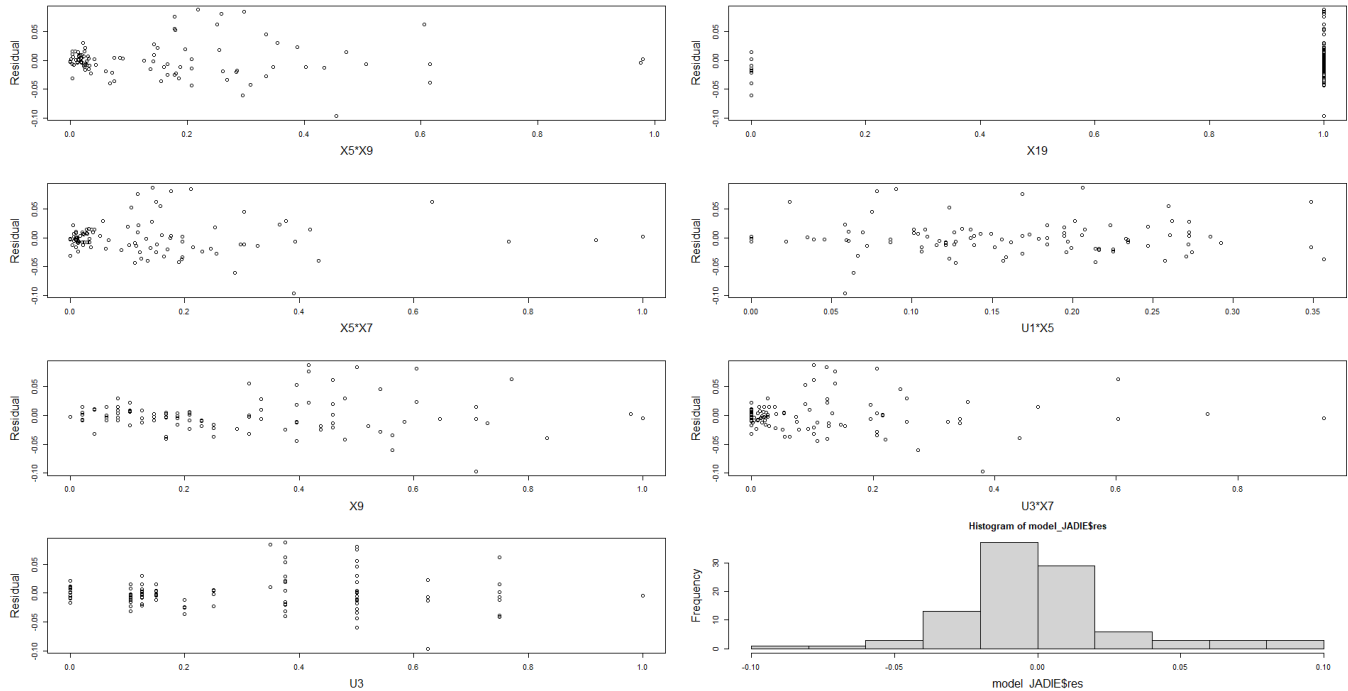


Рис. 2. Графіки моделі «JADI E»

На графіках ми бачимо, що залишкові величини розподілені від -0.10 до 0.5 для всіх різних змінних регресора. З графіка гістограми для залишку ми бачимо, що більша частина залишку зосереджена поблизу середнього значення з майже нормальною кривою, при цьому крива має тонкі проміжки на кінцях.

Аналогічним чином були отримані моделі для параметрів управління а саме: s_1^{out} – ШОЕ, s_2^{out} – СРБ, s_3^{out} – ВАШ. Ці моделі наведені у формулах (3 – 5). Для s_1^{out} отриманого значення коефіцієнту детермінації – 0,937, для s_2^{out} – 0,916 та для s_3^{out} – 0.9145.

$$\begin{aligned}
s_1^{out} = & U10,129 * X3X9 - 21,830 * 1X5 * X7 + U2 - 0,001 * X5X9 + 27,111 * 1X7 * X8 \\
& + 0,0000009618 * X7 * X8 + U3 - 0,000006995 * 1X32 + 0,569 + 0,058 \\
& * X5 * X6 - 1,562 * X2 - 0,980 * X17 + 10,275
\end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned}
s_2^{out} = & U1 - 1,042 * 1X6 + U20,001 * 1X4 * X5 + U3(0,013 * X4X6 + 0,003 * X3X7 + 7,314 \\
& * 1X5 * X6) + 0,008 * X8 * X9 - 2,682 * X8X5 + 1,646 * X15 - 1,335 * X19 \\
& + 9,904
\end{aligned} \quad (4)$$

$$s_3^{out} = U1 - 0,729 * 1X6 + 3,206 * 1X3 * X5 + U20,029 * 1X1 * X3 + U3 - 5,8433 * 1X4 * X5 + 0,009 * X8 * X9 - 0,012 * X1 * X3 + 2,860 * X16 + 2,357 * X18 + 0,001 * X4 * X7 + 8,783 \quad (5)$$

Якісна адекватність цієї множини моделей була оцінена на реальних даних хворих. Для цього з початкового набору даних випадковим чином було відібрані 10% спостережень. Цей масив не приймав участі в моделюванні та був використаний лише для оцінки адекватності моделі шляхом співставлення табличних та модельних даних. Точність проводилась шляхом застосування кореляційного аналізу, який дозволив отримати значення 0,86 для JADI A та 0,92 для JADI E.

Ці моделі були використані в програмному додатку, який було розроблено на мові програмування R, з використанням фреймворку Shiny. Програмний додаток складається з модуля ведення пацієнта, модуля оцінки тактики лікування та бази даних.

На рис. 3 проілюстровано модальний діалог “Результат прогнозування”, на якому наведені результати прогнозування визначення стану пацієнта на ЮРА у віддаленому періоді для окремого хворого.

Результат прогнозування визначення стану хворих ЮРА у віддаленому періоді

Пацієнт: Малиновська Олена Максимівна

Дані пацієнта:		Параметри	Мінімум	Максимум
Вік на момент огляду [X1]	32	Як довго приймали ГК [U1]	3	36
Стать (ж-1, ч-2) [X2]	1	Кумулятивна доза ГК [U2]	860	10200
Вік пац на поч захв. (роки) [X3]	1	Метотрексат [U3]	2	25
Ранк сков в дитинстві (хв) [X4]	180	ШОЕ після лікування [X10]	0	55
ШОЕ при лікуванні [X5]	45	СРП після лікування [X11]	0,1	50
Глюкоза (X6)	6.1	ВАШ після лікування [X12]	0	74
ШОЕ до лікування [X7]	57	Результат:		
СРП до лікування [X8]	41	Як довго приймали ГК	36	
ВАШ до лікування [X9]	67	Кумулятивна доза ГК	10200.8	
Симетр артрит в дитинстві (1- так, 2 -ні) [X14]	1	Метотрексат	25	
Біль в шийн відд в дитинстві (1- так, 2 -ні) [X15]	1	ШОЕ після лікування	52.434	
Дактиліти в дитинстві (1- так, 2 -ні) [X16]	0	СРП після лікування	13.341	
Лімфаденопатія, спленомегаля в дитинстві (1- так, 2 -ні) [X17]	1	ВАШ після лікування	25.25	
Біль в хребті в дитинстві (1- так, 2 -ні) [X18]	0	JADI (Q-out)	0	
Увеїт в дитинстві (1- так, 2 -ні) [X19]	0			
JADI	5			

Рис. 3. Модальний діалог “Результат прогнозування”

Висновки

Отримані моделі дозволяють оцінити ефективність проведеного лікування у хворих на ЮРА за показниками та JADI A та JADI E. Отримані моделі оцінені за показниками коефіцієнта детермінації, який приймав значення 0,963 та 0,945 відповідно. За отриманими результатами моделювання створено програмний додаток, який може бути використано в реальній медичній практиці для персоніфікованого аналізу стану хворого у віддаленому періоді з врахуванням його початкового стану.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis / [G. Giancane, A. Consolaro, B. Schiappapietra et al.]. // *Pediatric Rheumatology*. – 2016. – № 14. – P. 23.
2. Articular damage in adults with juvenile idiopathic arthritis / [E. Gurcay, E. Eksioglu, S. Yuzer та ін.]. // *Rheumatology International*. – 2009. – № 29. – P. 635 – 640.
3. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting / [E. Nordal, M. Zak, K. Aalto et al.]. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. – № 71. – P. 7.
4. Young A. Channeling Fisher: Randomization Tests and the Statistical Insignificance of Seemingly Significant Experimental Results / A. Young. // *The Quarterly Journal of Economics*. – 2019. – № 134. – P. 557 – 598.
5. Berman H. Residual Analysis in Regression [Електронний ресурс] / H.B. Berman. – 2022. – Режим доступу до ресурсу: <https://stattrek.com/regression/residual-analysis>.
6. Cardinali C. Influence matrix diagnostic of a data assimilation system [Електронний ресурс] / C. Cardinali, S. Pezzulli, E. Andersson // Research Department. – 2013. – Режим доступу до ресурсу : <https://www.ecmwf.int/sites/default/files/elibrary/2003/8591-influence-matrix-diagnostic-data-assimilation-system.pdf>.
7. Malakooti B. Operations and Production Systems with Multiple Objectives / B. Malakooti. – John Wiley & Sons, 2013. – 1114 p.
8. Ashish Sen. Regression Analysis : Theory, Methods and Applications / Ashish Sen, Muni Srivastava. – Springer Science & Business Media, 1997. – 348 p.
9. Stulp F. Many regression algorithms, one unified model: A review / F. Stulp, O. Sigaud // *Neural Networks*. – 2015. – P. 60 – 79.

Стаття надійшла до редакції 14.12.2022.

Стаття пройшла рецензування 22.12.2022.

Єфремова Софія Валеріївна – студент групи БС-1 Імп, e-mail: sofjarammstein@gmail.com.

Городецька Олена Костянтинівна – кандидат технічних наук, доцент кафедри біомедичної кібернетики.

Добровська Людмила Миколаївна – кандидат педагогічних наук, доцент кафедри біомедичної кібернетики.

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».