

ТОКСИКОПРОТЕОМІКА ТА МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ РОЗПІЗНАВАННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЧИННИКА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК

¹Б.В. Рубльов, д.фіз.-мат. н., ¹О.В. Шкуліпа,

^{2,3}Б.С. Шейман, д.мед.н.

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка

²Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Київ

³Національна дитяча спеціалізована лікарня "Охматдит" МОЗ України

РЕЗЮМЕ. У статті продемонстровані підходи до побудови математичної моделі для розпізнавання етіопатогенетичних факторів ендотоксемії у пацієнтів з різними захворюваннями. Запропонована математична модель для розпізнавання токсемії у хворого на підставі методів математичної статистики. Розглянуто основні методи математичного аналізу, які були використані в моделі, та їх поетапне застосування на практиці. Проведена оцінка можливості її використання для розпізнавання етіопатогенетичних факторів ендотоксемії та існуючі недоліки.

Ключові слова: хвороби, ендотоксемії, етіопатогенез, діагностика, математична модель, дискримінантний аналіз.

РЕЗЮМЕ. В статье продемонстрированы подходы к построению математической модели для распознавания этиопатогенетических факторов эндотоксемии у пациентов с различными заболеваниями. Предложена математическая модель для распознавания токсемии у больного на основании методов математической статистики. Рассмотрены основные методы математического анализа, которые были использованы в модели, и их пошаговое применение на практике. Проведена оценка возможности ее использования для распознавания этиопатогенетических факторов эндотоксемии и существующие недостатки.

Ключевые слова: болезни, эндотоксемия, этиопатогенез, диагностика, математическая модель, дискриминантный анализ.

SUMMARY. In article approaches to construction of mathematical model for recognition etiopathogenetics factors endotoxemia at patients with various diseases are shown. The basic methods of the mathematical statistics which have been used in model, and their step-by-step application in practice are considered. The estimation of an opportunity of its use for recognition etiopathogenetics factors endotoxemia and existing lacks is lead.

Key words: diseases, endotoxemia, etiopathogenetics factors, diagnostics, mathematical model, discriminant analysis.

Переважає більшість захворювань та патологічних станів виникає через етіологічні чинники: вірусні й бактеріальні інфекції, травми, вроджені аномалії розвитку й спадкові захворювання органів елімінації, хвороби обміну речовин, які супроводжуються розвитком ендотоксикозу. Сучасний погляд на природу потенційно токсичних для організму речовин дозволяє розглядати токсикоз як патофізіологічний процес, який виникає в організмі під впливом цих речовин, незалежно від їх походження й шляхів надходження до організму [1, 2]. Перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН) супроводжується розвитком та прогресуванням уремічного синдрому, який асоціюється з синдромом ендогенної інтоксикації, в основі якого лежить накопичення автоагресивних речовин (токсинів), що пов'язано з дефіцитом ниркового кліренсу.

Ефективність лікування хворого залежить від комплексу діагностичних заходів, які й допомагають виявити етіологічний чинник захворювання. Саме його оперативна ве-

рифікація обумовлює правильний вибір етіотропної терапії, скерованої на усунення причини захворювання. Проте існуючі в медицині діагностичні підходи у більшості не є оперативними, отже, на визначення етіологічного чинника (віруси, бактерії тощо) витрачається значний час.

Отримані результати досліджень на сучасному етапі розвитку знань з генетики та токсикології дозволяють фахівцям стверджувати про наявність зв'язків між етіологічним чинником, що потрапив до організму хворого, та токсикометричними характеристиками речовин, які накопичилися у кров'яному руслі в результаті дії цього чинника (токсикоз).

Таким чином, подальший пошук та розробка нових підходів оперативної діагностики етіологічного чинника є важливою міждисциплінарною проблемою, вирішення якої повинно сприяти підвищенню ефективності лікування хворих в цілому, та захворювань нирок зокрема.

Вищезазначене дозволяє нам зробити гіпотетичне припущення, що побудова математичного алго-

риту дослідження токсикометричних параметрів токсикозу для визначення етіологічного чинника захворювання у пацієнтів з захворюваннями нирок є цікавим та перспективним напрямком сучасних математичних досліджень.

Метою наукової роботи є побудова математичної моделі токсикометричних параметрів токсикозу для визначення етіологічного чинника захворювання нирок у пацієнтів

Матеріали та методи дослідження. Для побудови математичної моделі були використані токсикометричні характеристики ендотоксемії, яка супроводжувала перебіг різних захворювань 500 пацієнтів. У всіх хворих за допомогою традиційних загальноновизнаних методів дослідження були встановлені етіопатогенетичні чинники ендотоксемії: аномалії печінки, автоімунні/автоалергічні реакції, бактеріальні та вірусні/паразитарні збудники, деструкція тканин різного походження, локальні гіперпластичні процеси в тканинах (новоутворення), системні запальні реакції (SIRS), отрути екзогенного походження.

За допомогою методу комплексної токсикометрії в усіх хворих провели дослідження параметрів ендотоксемії із визначенням токсикометричних характеристик ендотоксинів: розміри їхніх часток та молекул, розподіл у кров'яному руслі на токсиннесучих фракціях, місця переважного накопичення в кров'яному руслі, міцність зв'язку з токсиннесучою фракцією.

Систематизовані за етіопатогенетичними чинниками токсикометричні дані ендотоксемії утворили основні класи бібліотеки (еталони графічних образів токсемії). 96 графічних образів ендотоксемії у пацієнтів з нефрологічними захворюваннями утворили контрольну групу, яку використовували для перевірки отриманих результатів дослідження. З них, у 77 випадках, ендотоксемія супроводжувала перебіг хронічної ниркової недостатності (ХНН) різної етіології; у 42 — гострої ниркової недостатності (ГНН) різної етіології.

Для побудови математичної моделі розпізнавання етіологічного чинника ендотоксемії нами були використані наступні алгоритми класифікації: із застосуванням t-критерію Стьюдента; із застосуванням дискримінантного аналізу; ForEII; еліпса мінімальної площі та методу опорних векторів (SVM).

Побудова алгоритму класифікації із застосуванням дискримінантного аналізу. На першому етапі дослідження проводили перевірку нормальності розподілу даних за допомогою критерію Колмогорова [3], після чого визначали дискримінантні змінні, що найкраще кластеризують пари етіологічних чинників, і будували кластеризуючі лінійні дискримінантні функції [4, 5]. На другому етапі досліджували ефективність застосування дискримінантного аналізу для розпізнавання етіопатогенетичного чинника токсемії.

Побудова алгоритму класифікації із застосуванням t-критерію Стьюдента. На першому етапі дослідження перевіряли нормальності розподілу даних, після чого проводили кореляційний аналіз для виявлення залежностей між етіологічними чинниками та токсикометричними показниками токсикозу. Для попарного порівняння етіологічних чинників застосовували t-критерій Сть-

юдента. На другому етапі досліджували ефективність застосування t-критерію Стьюдента для розпізнавання етіопатогенетичного чинника токсемії.

Побудова алгоритму класифікації із застосуванням алгоритму ForEII. На першому етапі дослідження для кожної точки простору будували сферу, радіус якої збільшували з малим кроком, доки не зафіксуються шукані кластери. Здійснювали перебір по всіх токсикометричних показниках. На другому етапі досліджували ефективність застосування алгоритму ForEII для розпізнавання етіопатогенетичного чинника токсемії.

Побудова алгоритму класифікації із застосуванням еліпса мінімальної площі (ЕМП). На першому етапі дослідження здійснювали побудову випуклих оболонок для кожного з етіологічних чинників по

$$\forall l, m \in I, l \neq m$$

Якщо випуклі оболонки не перетиналися або їх можна розділити кривою другого порядку, то l, m переходили до наступного кроку, в протилежному випадку відкидали. Для отриманих l, m будували еліпс мінімальної площі e_l для першого з порівнюваних етіологічних чин-

Побудова алгоритму класифікації із застосуванням методу опорних векторів. На першому етапі дослідження проводили навчання методу опорних векторів, яке полягало у знаходженні гіперплощини $\langle \omega, x \rangle - b = 0$, що найкращим чином розділяє два етіологічних чинники, де вектор ω та скалярний поріг b — параметри алгоритму, а x — токсикометричні показники хворого. Для визначення етіологічного чинника у хворого використовували $a(x) = \text{sing}(\omega x - b)$, де, якщо $a(x) = -1$, то результат відповідає першому з порівнюваних етіологічних чинників, і, якщо $a(x) = 1$ — другому з порівнюваних етіологічних чинників. Для побудови оптимальних розділяючих гіперплощин використовували перебір по всіх токсикометричних показниках та вибирали ті токсикометричні показники, які найкраще розділяють обидва етіологічних чинники. Для роботи алгоритму використовували лінійне та поліноміальне ядро.

Результати та обговорення. Отримані результати розпізнавання етіологічного чинника ендотоксемії з використанням різних алгоритмів класифікації, що побудовані із застосуванням різних математичних методів, надані в табл. 1.

Таблиця
Ефективність застосування різних алгоритмів класифікації для розпізнавання етіологічного чинника ендотоксемії

Методи побудови алгоритмів класифікацій	Відсоток розпізнавання етіологічного чинника
Дискримінантний аналіз	48 %
t-критерій Стьюдента	20 %
Алгоритм ForEII	42 %
Еліпс мінімальної площі (ЕМП)	56 %
Метод опорних векторів	53 %

ників. Для отриманих l, m будували еліпс мінімальної площі e_l для другого з порівнюваних етіологічних чинників. Якщо для токсикометричних показників l, m виконувалася умова, що x_e, m лежить в середині l_1 , то хворого відносили до першого з порівнюваних етіологічних чинників; в іншому випадку виконували аналогічну перевірку для e_2 . На другому етапі досліджували ефективність застосування еліпса мінімальної площі для розпізнавання етіопатогенетичного чинника токсемії.

Як свідчать отримані результати, застосування зазначених алгоритмів класифікації для розпізнавання етіологічного чинника ендотоксемії супроводжується досить низьким рівнем ідентифікації (20-56 %). Саме тому ми здійснили спробу застосування синтезу двох методів — еліпса мінімальної площі та методу опорних векторів для досягнення мети та підвищення ефективності розпізнавання.

Застосування синтезу еліпса мінімальної площі та методу опорних векторів дозволило у 73 % ви-

падків правильно визначити етіологічний чинник захворювання.

Висновки

1. Застосування t-критерію Стьюдента для побудови алгоритму кластеризації дозволяє визначити етіологічний чинник захворювання нирок з імовірністю 20%.
2. Використання дискримінантного аналізу для побудови алгоритму кластеризації токсикометричних даних дозволяє визначити етіологічний чинник захво-

- рювання нирок у 48% випадків.
3. Побудова алгоритму класифікації із застосуванням алгоритму ForEII обумовлює визначення етіологічного чинника захворювання нирок з імовірністю 42%.
4. Застосування еліпса мінімальної площі для побудови алгоритму кластеризації дозволяє визначити етіологічний чинник захворювання нирок з імовірністю 56%.
5. Використання методу опорних векторів (SVM) для побудови алгоритму кластеризації токсико-

метричних даних дозволяє визначити етіологічний чинник захворювання нирок у 53% випадків.

6. Застосування синтезу двох методів — еліпс мінімальної площі та метод опорних векторів — є найбільш оптимальним та ефективним підходом для розпізнавання за токсикометричними параметрами токсикозу етіологічного чинника захворювання нирок — 73%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 74280 Україна G01N33/48, A61B10/00 Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії / Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. опубл. 15.11.2005, Бюл. № 11.
2. Пат. 76227 Україна G01N 33/48, A61B10/00 Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії /

- Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.
3. Тюрин Ю.Н. Статистический анализ данных на компьютере / Ю.Н. Трин, А.А. Макаров / М.: ИНФРА-М, 1998. — 528 с.
4. Nayak Amiya. Handbook of applied algorithm. Solving scientific, engineer-

ing and practical problem / Amiya Nayak, Ivan Stojmenovic. — Willey interscience, 2008 — 541 p.

5. Tabachnick G. Barbara. Using multivariate statistics / Barbara G. Tabachnick, Linda S. Fidell. / Fourth ed., 2006 — 1008 p.

Надійшла до редакції 13.07.2010 р.