

УДК 519.233.5:519.254:616.831-005.1

О.М. Мацуга¹, П.О. Приставка²,
С.О. Дудукіна³, Ю.Ю. Кобеляцький⁴

¹Дніпропетровський національний університет імені Олеся
Гончара

²Національний авіаційний університет

³КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова»

⁴ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія»

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ МОМЕНТІВ КРИТИЧНОЇ ПАРЦІАЛЬНОЇ НАПРУГИ ГАЗІВ АРТЕРІАЛЬНОЇ КРОВІ ПІД ЧАС ГІПОТЕРМІЇ

Побудовано моделі прогнозування моментів критичної парціальної напруги вуглекислого газу та кисню в артеріальній крові під час терапевтичної гіпотермії. Запропоновано метод для побудови таких моделей.

Ключові слова: *метод прогнозування, модель прогнозування, критичний момент, регресія, парціальна напруга газу.*

Построены модели прогнозирования моментов критического парциального давления углекислого газа и кислорода в артериальной крови во время терапевтической гипотермии. Предложен метод для построения таких моделей.

Ключевые слова: *метод прогнозирования, модель прогнозирования, критический момент, регрессия, парциальное давление газа.*

The forecasting models of critical moments of partial pressure of carbon dioxide and oxygen in arterial blood during therapeutic hypothermia are constructed. The method for construction of those models is developed.

Keywords: *forecast method, forecast model, critical moment, regression, partial pressure of gas.*

Постановка проблеми. Передбачення моментів, коли процес змінює свою поведінку або його значення досягають якоїсь критичної точки, є однією з найбільш актуальних проблем у теорії прогнозування. В роботі запропоновано метод її вирішення для випадку прогнозування моментів критичної парціальної напруги газів артеріальної крові під час терапевтичної гіпотермії пацієнтів з ускладненими інтракраніальними аневризматичними крововиливами.

© Мацуга О.М., Приставка П.О., Дудукіна С.О., Кобеляцький Ю.Ю., 2015

Аналіз останніх досліджень і публікацій. На тлі терапевтичної гіпотермії в усіх пацієнтів відбувається зміна парціальної напруги газів артеріальної крові. Останні дослідження свідчать, що з тривалістю часу спостерігається зменшення парціальної напруги вуглекислого газу (PaCO_2), що пов'язано з підвищенням розчинності газів у крові при зниженні температури [1]. Але при значній гіпокапнії погіршується церебральна перфузія, що призводить до наростання ішемії мозку [2]. Парціальна напруга кисню (PaO_2), навпаки, може підвищуватися з тривалістю гіпотермії [3]. Це має позитивний вплив на ушкоджений головний мозок, оскільки дозволяє налагодити порушену утилізацію кисню мітохондріями, але, з іншого боку, тривала гіпероксія призводить до збільшення концентрації гліцеролу в ушкодженій ділянці мозку і може стати причиною пошкодження клітинних мембран [4]. Знання моментів критичної зміни PaCO_2 та PaO_2 під час терапевтичної гіпотермії здатне попередити та зменшити кількість їх негативних наслідків. Але такі моменти в даний час точно не визначені, і існує потреба в їх прогнозуванні.

Що стосується математичних методів розв'язання задачі прогнозування, широко розповсюдженими є методи екстраполяції, які дозволяють прогнозувати майбутні значення процесу на основі минулих [5; 6]. Прогнозування ж моментів настання критичних змін розвитку процесу досі знаходиться в стадії розробки.

Постановка задачі. Пацієнтам з інтракраніальними аневризматичними крововиливами, що ускладнилися вторинною ішемією мозку з внутрішньочерепною гіпертензією, з метою лікування вторинної ішемії протягом двох діб проводилася терапевтична гіпотермія. Під час гіпотермії кожні 60 хвилин, тобто у моменти часу

$$t_i = i \cdot 60, \quad i = \overline{1, T},$$

де T – загальна кількість моментів (у даному випадку $T = 48$), у пацієнтів замірялася парціальна напруга газів артеріальної крові, зокрема вуглекислого газу (PaCO_2) та кисню (PaO_2).

Якщо в деякий момент часу PaCO_2 була нижчою 35 мм рт. ст., змінювалися параметри штучної вентиляції легенів для запобігання посилення внутрішньочерепної гіпертензії. Якщо PaO_2 перевищувала 350 мм рт. ст., інспіраторну фракцію кисню знижували для попередження негативного впливу гіпероксії на мембрани клітин головного мозку. Такі значення парціальної напруги газів та моменти часу, коли вони спостерігалися, вважалися критичними.

Нехай

$$x_{t_i, j}$$

парціальна напруга газу x в момент часу t_i , заміряна у j -го пацієнта.

Результати моніторингу парціальної напруги газу x для j -го пацієнта можна представити у вигляді часового ряду

$$x_{t_1, j}, x_{t_2, j}, \dots, x_{t_T, j}.$$

а для усіх N пацієнтів (у даному випадку $N = 29$) – у вигляді ансамблю часових рядів

$$x_{t_1, 1}, x_{t_2, 1}, \dots, x_{t_T, 1},$$

$$x_{t_1, 2}, x_{t_2, 2}, \dots, x_{t_T, 2},$$

...

$$x_{t_1, N}, x_{t_2, N}, \dots, x_{t_T, N}.$$

На основі цього ансамблю потрібно побудувати модель для прогнозування моменту часу, коли парціальна напруга газу x вперше досягне критичного рівня. Для кожного газу крові має місце окремий ансамбль часових рядів і необхідно побудувати свою модель прогнозування критичного моменту.

Основний матеріал. Розв'язання поставленої задачі виконано, виходячи з припущення, що моменти критичної напруги газів можна спрогнозувати на основі початкових значень напруги. Одержані у роботі результати підтвердили справедливість цієї гіпотези і дозволили запропонувати метод для побудови моделі прогнозування критичних моментів.

Метод базується на відновленні регресійної залежності моментів критичної напруги газів артеріальної крові від початкових значень напруги і складається з таких кроків:

1. Знайти для кожного пацієнта момент часу, коли напруга газу вперше досягає критичного рівня, і сформувати масив

$$\{t_j^{\text{кр}}; j = \overline{1, N}\},$$

де $t_j^{\text{кр}}$ – такий момент часу для j -го пацієнта.

Слід зазначити, що напруга газу в артеріальній крові пацієнта може жодного разу не досягти критичного рівня під час моніторингу. Якщо для j -го пацієнта має місце така ситуація, то покласти

$$t_j^{\text{кр}} = 0.$$

Перш ніж перейти до наступного кроку, рекомендується перевірити наявність аномальних значень у сформованому масиві, і, у

разі знаходження, вилучити їх для підвищення адекватності подальших результатів прогнозування [7].

2. Дослідити залежність критичних моментів часу t^{kp} від напруги газу на перших, наприклад, п'яти, етапах моніторингу. Для цього сформувати масиви

$$\{t_j^{kp}, x_{t_k, j}; j = \overline{1, N'}\}, k = \overline{1, 5},$$

де $N' \leq N$ – кількість пацієнтів, у яких спостерігалася критична напруга газу, тобто у яких $t_j^{kp} > 0$,

і за кожним з них оцінити коефіцієнт кореляції Пірсона або Спірмена (залежно від розподілів t^{kp} та x_{t_k}) [7]. Попередньо кожен масив варто проаналізувати на наявність аномалій, які доцільно вилучити.

Обрати k , якому відповідає найбільша за модулем оцінка коефіцієнта кореляції. Якщо кореляція між t^{kp} та x_{t_k} значуща і достатньо сильна (модуль оцінки коефіцієнта кореляції вище заданого порогу, наприклад, 0,6), то перейти до кроку 3, інакше – до кроку 4.

3. Побудувати модель для прогнозування моменту критичної напруги газу на основі його напруги в час t_k шляхом відновлення регресійної залежності за масивом

$$\{t_j^{kp}, x_{t_k, j}; j = \overline{1, N'}\}.$$

Пропонується відновити такі регресії:

- лінійну

$$t^{kp}(x_{t_k}) = a + b \cdot x_{t_k}; \quad (1)$$

- логарифмічну

$$t^{kp}(x_{t_k}) = a + b \cdot \ln(x_{t_k}); \quad (2)$$

- експоненціальну

$$t^{kp}(x_{t_k}) = a \cdot \exp(b \cdot x_{t_k}); \quad (3)$$

- параболічну

$$t^{kp}(x_{t_k}) = a + b \cdot x_{t_k} + c \cdot x_{t_k}^2, \quad (4)$$

- лінійну сплайн-регресію

$$t^{\text{кп}}(x_{t_k}) = \begin{cases} a_1 + b_1 \cdot x_{t_k}, & x_{t_k} \leq x_{t_k}^0, \\ a_1 + b_1 \cdot x_{t_k}^0 + b_2 \cdot (x_{t_k} - x_{t_k}^0), & x_{t_k} \geq x_{t_k}^0, \end{cases} \quad (5)$$

де $x_{t_k}^0$ – вузол склеювання, в якому регресія є неперервною, і обрати найбільш адекватну на основі коефіцієнта детермінації, F -тесту та аналізу залишків [7].

Оцінки параметрів моделей можна знайти за формулами [7]:

- лінійна

$$\hat{a} = \overline{t^{\text{кп}}} - \hat{b} \cdot \overline{x_{t_k}}, \quad \hat{b} = \hat{r}_{t^{\text{кп}}, x_{t_k}} \cdot \frac{\hat{S}_{t^{\text{кп}}}}{\hat{S}_{x_{t_k}}},$$

де

$$\begin{aligned} \overline{t^{\text{кп}}} &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} t_j^{\text{кп}}; & \overline{x_{t_k}} &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} x_{t_k, j}; \\ \hat{S}_{t^{\text{кп}}}^2 &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} (t_j^{\text{кп}} - \overline{t^{\text{кп}}})^2; & \hat{S}_{x_{t_k}}^2 &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} (x_{t_k, j} - \overline{x_{t_k}})^2; \\ \hat{r}_{t^{\text{кп}}, x_{t_k}} &= \frac{\overline{t^{\text{кп}} \cdot x_{t_k}} - \overline{t^{\text{кп}}} \cdot \overline{x_{t_k}}}{\hat{S}_{t^{\text{кп}}} \cdot \hat{S}_{x_{t_k}}}; & \overline{t^{\text{кп}} \cdot x_{t_k}} &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} (t_j^{\text{кп}} \cdot x_{t_k, j}); \end{aligned}$$

- логарифмічна

$$\hat{a} = \overline{t^{\text{кп}}} - \hat{b} \cdot \overline{\ln(x_{t_k})}, \quad \hat{b} = \hat{r}_{t^{\text{кп}}, \ln(x_{t_k})} \cdot \frac{\hat{S}_{t^{\text{кп}}}}{\hat{S}_{\ln(x_{t_k})}},$$

де

$$\begin{aligned} \overline{\ln(x_{t_k})} &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} \ln(x_{t_k, j}); \\ \hat{S}_{\ln(x_{t_k})}^2 &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} (\ln(x_{t_k, j}) - \overline{\ln(x_{t_k})})^2; \\ \hat{r}_{t^{\text{кп}}, \ln(x_{t_k})} &= \frac{\overline{t^{\text{кп}} \cdot \ln(x_{t_k})} - \overline{t^{\text{кп}}} \cdot \overline{\ln(x_{t_k})}}{\hat{S}_{t^{\text{кп}}} \cdot \hat{S}_{\ln(x_{t_k})}}; \\ \overline{t^{\text{кп}} \cdot \ln(x_{t_k})} &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} (t_j^{\text{кп}} \cdot \ln(x_{t_k, j})); \end{aligned}$$

- експоненціальна

$$\hat{a} = \exp\left(\overline{\ln(t^{\text{кп}})} - \hat{b} \cdot \overline{x_{t_k}}\right), \quad \hat{b} = \hat{r}_{\ln(t^{\text{кп}}), x_{t_k}} \cdot \frac{\hat{S}_{\ln(t^{\text{кп}})}}{\hat{S}_{x_{t_k}}},$$

де

$$\begin{aligned} \overline{\ln(t^{\text{кп}})} &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} \ln(t_j^{\text{кп}}); \\ \hat{S}_{\ln(t^{\text{кп}})}^2 &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} \left(\ln(t_j^{\text{кп}}) - \overline{\ln(t^{\text{кп}})} \right)^2; \\ \hat{r}_{\ln(t^{\text{кп}}), x_{t_k}} &= \frac{\overline{\ln(t^{\text{кп}}) \cdot x_{t_k}} - \overline{\ln(t^{\text{кп}})} \cdot \overline{x_{t_k}}}{\hat{S}_{\ln(t^{\text{кп}})} \cdot \hat{S}_{x_{t_k}}}; \\ \overline{\ln(t^{\text{кп}}) \cdot x_{t_k}} &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} \left(\ln(t_j^{\text{кп}}) \cdot x_{t_k, j} \right); \end{aligned}$$

• параболічна

$$\hat{a} = \overline{t^{\text{кп}}}, \quad \hat{b} = \frac{\sum_{j=1}^{N'} t_j^{\text{кп}} \cdot (x_{t_k, j} - \overline{x_{t_k}})}{\sum_{j=1}^{N'} (x_{t_k, j} - \overline{x_{t_k}})^2}, \quad \hat{c} = \frac{\sum_{j=1}^{N'} t_j^{\text{кп}} \cdot \varphi_2(x_{t_k, j})}{\sum_{j=1}^{N'} \varphi_2^2(x_{t_k, j})},$$

де

$$\begin{aligned} \varphi_2(x) &= x^2 - \frac{\overline{x_{t_k}^3} - \overline{x_{t_k}^2} \cdot \overline{x_{t_k}}}{\hat{S}_{x_{t_k}}^2} \cdot (x - \overline{x_{t_k}}) - \overline{x_{t_k}^2}; \\ \overline{x_{t_k}^r} &= \frac{1}{N'} \sum_{j=1}^{N'} x_{t_k, j}^r, \quad r = 1, 2, 3; \end{aligned}$$

• лінійна сплайн-регресія описується чотирма параметрами (a_1 , b_1 , b_2 та вузлом $x_{t_k}^0$); оцінки параметрів \hat{a}_1 , \hat{b}_1 , \hat{b}_2 можна визначити при фіксованому вузлі склеювання, який співпадає з s -м елементом $x_{t_k, s}$, розв'язуючи систему рівнянь [8]

$$A \cdot \theta = G,$$

де

$$A = \begin{pmatrix} N' & \sum_{j=1}^s x_{t_k,j} + x_{t_k,s} (N' - s) & \sum_{j=s+1}^{N'} (x_{t_k,j} - x_{t_k,s}) \\ \sum_{j=1}^s x_{t_k,j} + x_{t_k,s} (N' - s) & \sum_{j=1}^s x_{t_k,j}^2 + x_{t_k,s}^2 (N' - s) & x_{t_k,s} \sum_{j=s+1}^{N'} (x_{t_k,j} - x_{t_k,s}) \\ \sum_{j=s+1}^{N'} (x_{t_k,j} - x_{t_k,s}) & x_{t_k,s} \sum_{j=s+1}^{N'} (x_{t_k,j} - x_{t_k,s}) & \sum_{j=s+1}^{N'} (x_{t_k,j} - x_{t_k,s})^2 \end{pmatrix}$$

$$\theta = \begin{pmatrix} \hat{a}_1 \\ \hat{b}_1 \\ \hat{b}_2 \end{pmatrix}; \quad G = \begin{pmatrix} \sum_{j=1}^{N'} t_j^{\text{KP}} \\ \sum_{j=1}^s t_j^{\text{KP}} x_{t_k,j} + x_{t_k,s} \sum_{j=s+1}^{N'} t_j^{\text{KP}} \\ \sum_{j=s+1}^{N'} t_j^{\text{KP}} (x_{t_k,j} - x_{t_k,s}) \end{pmatrix};$$

оптимальне розташування вузла склеювання знайти з умови

$$x_{t_k,s} : \min_{h=4, N'-3} S_{\text{зал}(s)}^2,$$

де

$$S_{\text{зал}(s)}^2 = \frac{1}{N' - 3} \left(\sum_{j=1}^h (t_j^{\text{KP}} - \hat{a}_1 - \hat{b}_1 \cdot x_{t_k,j})^2 + \sum_{j=h+1}^{N'} (t_j^{\text{KP}} - \hat{a}_1 - \hat{b}_1 \cdot x_{t_k,h} - \hat{b}_2 \cdot (x_{t_k,j} - x_{t_k,h}))^2 \right);$$

для сплайн-регресії можливе подальше ітераційне уточнення оцінок параметрів \hat{a}_1 , \hat{b}_1 , \hat{b}_2 та вузла склеюванням [8].

Інтервальне оцінювання параметрів регресій можна провести, використовуючи вирази [7]:

- лінійна

$$a_{\text{н,в}} = \hat{a} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot S_{\text{зал}(1)} \cdot \sqrt{\frac{1}{N'} + \frac{x_{t_k}}{N' \cdot \hat{S}_{x_{t_k}}^2}},$$

$$b_{\text{н,в}} = \hat{b} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot \frac{S_{\text{зал}(1)}}{\sqrt{N'} \cdot \hat{S}_{x_{t_k}}},$$

де $t_{1-\alpha/2, N'-2}$ – квантиль розподілу Стьюдента порядку $1-\alpha/2$ з кількістю степенів вільності $N'-2$;

$$S_{\text{зал}(1)}^2 = \frac{1}{N'-2} \sum_{j=1}^{N'} \left(t_j^{\text{кр}} - \hat{a} - \hat{b} \cdot x_{t_k, j} \right)^2 ;$$

• логарифмічна

$$a_{\text{н,в}} = \hat{a} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot S_{\text{зал}(2)} \cdot \sqrt{\frac{1}{N'} + \frac{\ln(x_{t_k})}{N' \cdot \hat{S}_{\ln(x_k)}^2}} ,$$

$$b_{\text{н,в}} = \hat{b} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot \frac{S_{\text{зал}(2)}}{\sqrt{N'} \cdot \hat{S}_{x_k}} ,$$

де

$$S_{\text{зал}(2)}^2 = \frac{1}{N'-2} \sum_{j=1}^{N'} \left(t_j^{\text{кр}} - \hat{a} - \hat{b} \cdot \ln(x_{t_k, j}) \right)^2 ;$$

• експоненціальна

$$a_{\text{н,в}} = \exp \left(\hat{a} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot S_{\text{зал}(3)} \cdot \sqrt{\frac{1}{N'} + \frac{x_{t_k}}{N' \cdot \hat{S}_{x_k}^2}} \right) ,$$

$$b_{\text{н,в}} = \hat{b} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot \frac{S_{\text{зал}(3)}}{\sqrt{N'} \cdot \hat{S}_{x_k}} ,$$

де

$$S_{\text{зал}(3)}^2 = \frac{1}{N'-2} \sum_{j=1}^{N'} \left(\ln(t_j^{\text{кр}}) - \hat{a} - \hat{b} \cdot x_{t_k, j} \right)^2 ;$$

• параболічна

$$a_{\text{н,в}} = \hat{a} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot \frac{S_{\text{зал}(4)}}{\sqrt{N'}} ,$$

$$b_{\text{н,в}} = \hat{b} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot \frac{S_{\text{зал}(4)}}{\sqrt{N'} \cdot \hat{S}_{x_k}} ,$$

$$c_{\text{н,в}} = \hat{c} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot \frac{S_{\text{зал}(4)}}{\sqrt{\sum_{j=1}^{N'} \varphi_2^2(x_{t_k, j})}} ,$$

де

$$S_{\text{зал}(4)}^2 = \frac{1}{N' - 3} \sum_{j=1}^{N'} \left(t_j^{\text{кр}} - \hat{a} - \hat{b} \cdot x_{t_k, j} - \hat{c} \cdot x_{t_k, j}^2 \right)^2;$$

- лінійна сплайн-регресія

$$a_{1, \text{н.в}} = \hat{a}_1 \mp t_{1-\alpha/2, N'-3} \cdot S_{\hat{a}_1},$$

$$b_{1, \text{н.в}} = \hat{b}_1 \mp t_{1-\alpha/2, N'-3} \cdot S_{\hat{b}_1},$$

$$b_{2, \text{н.в}} = \hat{b}_2 \mp t_{1-\alpha/2, N'-3} \cdot S_{\hat{b}_2},$$

де $S_{\hat{a}_1}^2$, $S_{\hat{b}_1}^2$, $S_{\hat{b}_2}^2$ – дисперсії оцінок, які знаходять як діагональні елементи матриці

$$S_{\text{зал}(5)}^2 \cdot A^{-1}.$$

Вирази (1)–(5) дозволяють обчислити точкову оцінку прогнозу. Верхню та нижню межі $100 \cdot (1 - \alpha)\%$ довірчого інтервалу для прогнозного значення можна розрахувати з виразами [7]:

- лінійна

$$t_{\text{н.в}}^{\text{кр}}(x_{t_k}) = \hat{a} + \hat{b} \cdot x_{t_k} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot S_{t^{\text{кр}}(x_{t_k})},$$

де

$$S_{t^{\text{кр}}(x_{t_k})}^2 = S_{\text{зал}(1)}^2 \cdot \left(1 + \frac{1}{N'} + \frac{(x_{t_k} - \bar{x}_{t_k})^2}{N' \cdot \hat{S}_{x_{t_k}}^2} \right);$$

- логарифмічна

$$t_{\text{н.в}}^{\text{кр}}(x_{t_k}) = \hat{a} + \hat{b} \cdot \ln(x_{t_k}) \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot S_{t^{\text{кр}}(x_{t_k})},$$

де

$$S_{t^{\text{кр}}(\ln(x_{t_k}))}^2 = S_{\text{зал}(2)}^2 \cdot \left(1 + \frac{1}{N'} + \frac{(\ln(x_{t_k}) - \overline{\ln(x_{t_k})})^2}{N' \cdot \hat{S}_{\ln(x_{t_k})}^2} \right);$$

- експоненціальна

$$t_{\text{н.в}}^{\text{кр}}(x_{t_k}) = \hat{a} \cdot \exp\left(\hat{b} \cdot x_{t_k} \mp t_{1-\alpha/2, N'-2} \cdot S_{t^{\text{кр}}(x_{t_k})}\right),$$

де

$$S_{t_{ik}^{kp}}^2(x_{ik}) = S_{\text{зал}(3)}^2 \cdot \left(1 + \frac{1}{N'} + \frac{(x_{ik} - \overline{x_{ik}})^2}{N' \cdot \hat{S}_{x_{ik}}^2} \right);$$

- параболічна

$$t_{н,в}^{kp}(x_{ik}) = \hat{a} + \hat{b} \cdot x_{ik} + c \cdot x_{ik}^2 \mp t_{1-\alpha/2, N'-3} \cdot S_{t_{ik}^{kp}}(x_{ik}),$$

де

$$S_{t_{ik}^{kp}}^2(x_{ik}) = S_{\text{зал}(4)}^2 \cdot \left(1 + \frac{1}{N'} + \frac{(x_{ik} - \overline{x_{ik}})^2}{N' \cdot \hat{S}_{x_{ik}}^2} + \frac{\varphi_2^2(x_{ik})}{\sum_{j=1}^{N'} \varphi_2^2(x_{ik,j})} \right);$$

- лінійна сплайн-регресія

$$t_{н,в}^{kp}(x_{ik}) = \begin{cases} a_1 + b_1 \cdot x_{ik} \mp t_{1-\alpha/2, N'-3} \cdot S_{\text{зал}(5)}, & x_{ik} \leq x_{ik}^0, \\ a_1 + b_1 \cdot x_{ik}^0 + b_2 \cdot (x_{ik} - x_{ik}^0) \mp t_{1-\alpha/2, N'-3} \cdot S_{\text{зал}(5)}, & x_{ik} \geq x_{ik}^0. \end{cases}$$

4. Дослідити залежність критичних моментів t^{kp} від напруги газу на двох (з перших п'яти) етапах моніторингу, використовуючи масиви

$$\{t_j^{kp}, x_{i_k,j}, x_{l,j}; j = \overline{1, N'}\}, \quad k, l = \overline{1, 5}, \quad k \neq l.$$

У разі виявлення достатньо сильної залежності побудувати модель прогнозування критичних моментів t^{kp} на основі напруги газу в моменти t_k та t_l шляхом відновлення двовимірної регресії. У протилежному випадку можна дослідити залежність критичних моментів від напруги на трьох етапах моніторингу з подальшою побудовою моделі прогнозування у вигляді тривимірної регресії. Такий процес можна продовжувати, доки не буде побудовано адекватну модель прогнозування або прийнято рішення про відмову від побудови моделі внаслідок її надмірно високої вимірності.

Запропонований метод покладено в основу обчислювального ядра програмного забезпечення ForecastCM (Forecast of Critical Moments), створеного на мові Delphi у середовищі Embarcadero RAD Studio XE2.

За допомогою програмного забезпечення ForecastCM здійснено апробацію методу на даних моніторингу напруги газів, який проводився пацієнтам з ускладненими інтракраніальними аневризматичними крововиливами під час застосування терапевтичної гіпотермії. В результаті побудовано модель прогнозування моменту

часу, коли PaCO_2 вперше стає нижче 35 мм рт. ст., а також моменту першого перевищення PaO_2 рівня 350 мм рт. ст.

Під час прогнозування критичного моменту для PaCO_2 виявлено, що у одного з пацієнтів критична напруга вперше спостерігалася аномально пізно (на 2220 хвилину від початку гіпотермії; в інших – не пізніше 680 хвилини). Дані цього пацієнта на першому кроці були вилучені з метою підвищення адекватності результатів прогнозування.

Дослідивши кореляцію критичних моментів зі значеннями напруги на 60, 120, 180, 240 та 300 хвилину від початку гіпотермії, встановлено, що перший момент зменшення напруги нижче 35 мм рт. ст. корелює зі значенням напруги через 180 хвилин. Аналіз кореляційного поля показників t^{KP} та x_{180} свідчить про можливу наявність аномального значення в точці з абсцисою 37 (рис. 1), хоча наявність такого спостереження може бути пояснена і малою кількістю даних. Тому було побудовано модель прогнозування критичного зменшення PaCO_2 на основі значення через 180 хвилин з урахуванням підозрілого значення та без нього. Коефіцієнт кореляції Спірмена з урахуванням підозрілого значення склав 0,72 (p -значення дорівнює 0,005), без нього – 0,82 (p -значення дорівнює 0,001).

Під час побудови моделі за даними з аномальним значенням найбільш адекватною серед регресій (1)–(5) виявилась експоненціальна (рис. 1):

$$t^{\text{KP}}(x_{180}) = 0,00014 \cdot \exp(0,41 \cdot x_{180}),$$

де x_{180} – значення PaCO_2 через 180 хвилин від початку гіпотермії.

За F -тестом модель значуща, коефіцієнт детермінації складає 62 %.

Межі 95 %-го довірчого інтервалу на прогнозований момент критичного зменшення PaCO_2 можуть бути обчислені за формулою

$$t_{\text{н.в}}^{\text{KP}}(x_{180}) = 0,00014 \cdot \exp\left(0,41 \cdot x_{180} \mp \sqrt{0,53 + 0,04 \cdot (x_{180} - 35,84)^2}\right).$$

Результати перевірки значущості та адекватності моделей прогнозування без урахуванням підозрілого значення виявили дві моделі, адекватність яких майже однакова, а значущість вища за попередню. Це експоненціальна та лінійна сплайн-регресія.

Експоненціальна регресія для прогнозування моменту зменшення PaCO_2 нижче 35 мм рт. ст. має вигляд (рис. 2, а):

$$t^{\text{KP}}(x_{180}) = 0,0000102 \cdot \exp(0,484 \cdot x_{180})$$

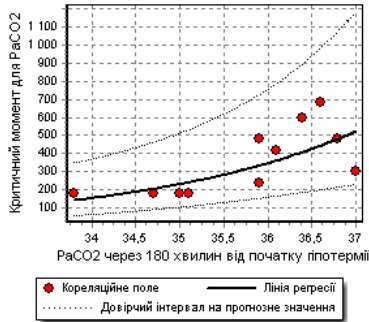


Рисунок 1 – Графік з результатами побудови моделі прогнозування критичного моменту для РаСО₂ за даними з аномальним значенням

За F -тестом модель значуща, коефіцієнт детермінації складає 75 %. Нижня та верхня межі 95 %-го довірчого інтервалу на прогнозований критичний момент визначаються виразом

$$t_{н,в}^{кр}(x_{180}) = 0,0000102 \cdot \exp\left(0,484 \cdot x_{180} \mp \sqrt{0,39 + 0,038 \cdot (x_{180} - 35,73)^2}\right)$$

Відновлена лінійна сплайн-регресія для прогнозування моменту критичного зменшення РаСО₂ має вигляд (рис. 2, б):

$$t^{кр}(x_{180}) = \begin{cases} -224,35 + 11,87 \cdot x_{180}, & x_{180} \leq 35,1, \\ 192,3 + 228 \cdot (x_{180} - 35,1), & x_{180} \geq 35,1. \end{cases}$$

Вузол склеювання 35,1 мм рт. ст. близький до критичної напруги. Якщо на 180 хвилину від початку гіпотермії рівень вже нижче або майже дорівнює 35 мм рт.ст, то критичною є приблизно 180 хвилину. Чим вища напруга на початку, тим пізніше настане критичний момент.

За F -тестом модель значуща, коефіцієнт детермінації складає 76 %. Нижня та верхня межі 95 %-го довірчого інтервалу на прогнозований критичний момент визначаються виразом

$$t_{н,в}^{кр}(x_{180}) = \begin{cases} -224,35 + 11,87 \cdot x_{180} \mp 235,16, & x_{180} \leq 35,1, \\ 192,3 + 228 \cdot (x_{180} - 35,1) \mp 235,16, & x_{180} \geq 35,1. \end{cases}$$

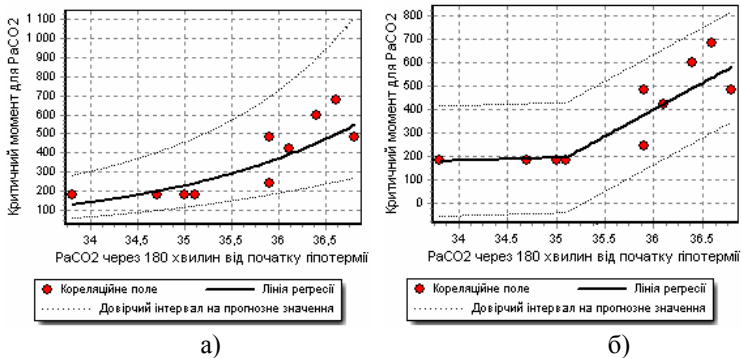


Рисунок 2 – Графік з результатами побудови моделі прогнозування критичного моменту для PaCO₂ за даними без аномального значення:
 а) експоненціальна регресія; б) лінійна сплайн-регресія

У процесі прогнозування критичного моменту для PaO₂ встановлено, що перший момент перевищення напруги в 350 мм рт. ст. корелює зі значенням напруги на 60 хвилину гіпотермії. Аналіз кореляційного поля показників t^{kp} та x_{60} засвідчив можливу наявність аномального значення в точці з ординатою 1440. Але враховуючи незначний обсяг спостережень, було побудовано моделі з урахуванням підозрілого значення та без нього. Коефіцієнт кореляції Спірмена з його урахуванням складає $-0,75$ (p -значення дорівнює $0,0002$), без нього $-0,71$ (p -значення дорівнює $0,001$).

Серед регресій (1)–(5) в обох випадках найбільш адекватною виявилася лінійна. Лінійна регресія для прогнозування моменту першого збільшення PaO₂ вище 350 мм рт. ст., побудована з урахуванням підозрілого значення, має вигляд (рис. 3, а):

$$t^{kp}(x_{60}) = 2030,9 - 5,204 \cdot x_{60},$$

де x_{60} – значення PaO₂ через 60 хвилин від початку гіпотермії.

За F -тестом модель значуща, коефіцієнт детермінації складає 57%. Нижня та верхня межі 95%-го довірчого інтервалу на прогнозований критичний момент можуть бути обчислені як

$$t_{н,в}^{kp}(x_{60}) = 2030,9 - 5,204 \cdot x_{60} \mp 2,1 \cdot \sqrt{40249,7 + 1,139 \cdot (x_{60} - 304,95)^2}.$$

Без урахування підозрілого значення модель прогнозування критичного моменту для PaO₂ більш значуща і має вигляд (рис. 3, б):

$$t^{kp}(x_{60}) = 1543,9 - 3,74 \cdot x_{60}.$$

За F -тестом модель значуща, коефіцієнт детермінації складає 75 %. Межі 95 %-го довірчого інтервалу на прогнозований момент критичного збільшення PaO_2 можуть бути обчислені за формулою

$$t_{н,в}^{кр}(x_{60}) = 1543,9 - 3,74 \cdot x_{60} \mp 2,1 \cdot \sqrt{8740,87 + 0,3 \cdot (x_{60} - 308,16)^2}.$$

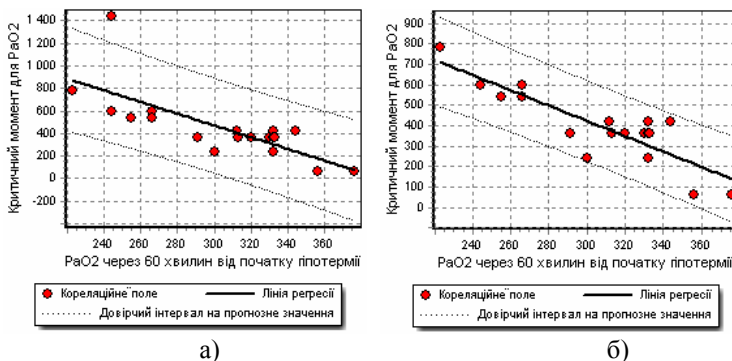


Рисунок 3 – Графік з результатами побудови моделі прогнозування критичного моменту для PaO_2 за даними а) з аномальним; б) без аномального значення

Висновки. У роботі запропоновано метод для побудови моделі прогнозування моментів критичної напруги газів артеріальної крові під час гіпотермії. Метод апробовано на даних моніторингу, який проводився пацієнтам з ускладненими інтракраніальними аневризматичними крововиливами. Результати апробації засвідчили статистичну значущість та адекватність результатів прогнозування. Використовуючи метод, побудовано модель прогнозування моменту часу, коли PaCO_2 вперше стає нижче 35 мм рт. ст., а також моменту першого перевищення PaO_2 рівня 350 мм рт. ст. Недоліком методу є те, що не враховуються випадки, коли парціальна напруга газу жодного разу не досягає критичного рівня.

Запропонований метод може мати більш широке застосування, зокрема для розв'язання задач прогнозування моментів зміни поведінки часового ряду в медицині та інших областях.

Бібліографічні посилання

1. **Костюченко С.С.** Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии / С.С. Костюченко. – Минск, 2009. – 267 с.

2. **Roberts B.W.** Effects of PaCO₂ derangements on clinical outcomes after cerebral injury: A systematic review / B.W. Roberts, P. Karagiannis, M. Coletta, J.H. Kilgannon, M.E. Chansky, S. Trzeciak // Resuscitation. – 2015. – № 91. – P. 32–41.

3. **Drury P.P.** Mechanisms of Hypothermic Neuroprotection / P.P. Drury, E.R. Gunn, A.J. Gunn // Clinics in Perinatology. – 2014. – Vol. 41, Issue 1. – P. 161–175.

4. **Петриков С.С.** Коррекция вторичных повреждений головного мозга у больных с внутричерепными кровоизлияниями : дис. ... доктора мед. наук / Сергей Сергеевич Петриков. – М., 2009. – 234 с.

5. **Бокс Дж.** Анализ временных рядов. Прогноз и управление / Дж. Бокс, Г. Дженкинс. – М. : Мир. – 1974. – Вып. 1. – 406 с.; 1974. – Вып. 2. – 198 с.

6. **Емельяненко Т.Г.** Принятие решений в системах мониторинга / Т.Г. Емельяненко, А.В. Зберовский, А.Ф. Приставка, Б.Е. Собко. – Д. : РИК НГУ, 2005. – 224 с.

7. Статистична обробка даних / В.П. Бабақ, А.Я. Білецький, О.П. Приставка, П.О. Приставка. – К. : МІВВЦ, 2001. – 388 с.

8. Вычислительные методы и программная среда корреляционного и регрессионного анализа / А.Ф. Приставка, А.И. Передерий, О.В. Райко, В.М. Остропицкий. – Д. : ДГУ, 1996. – 192 с.

Надійшла до редколегії 18.06.2015