

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ МЕТОДАМИ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

© 2017 А.Н. Тырсин¹, Л.В. Шалькевич², Д.В. Остроушко³, О.В. Шалькевич³, Г.Г. Геворгян⁴

¹ *Научно-инженерный центр «Надежность и ресурс больших систем и машин» УрО РАН, Екатеринбург, Россия*

² *Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*

³ *Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Минск, Республика Беларусь*

⁴ *Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия*

Аннотация. В статье рассматриваются актуальные вопросы своевременной диагностики перинатальных нарушений центральной нервной системы у новорожденных, поскольку их исходом может явиться инвалидизация ребёнка, сопряжённая с последующей социальной и экономической нагрузкой. Авторами проанализированы особенности клинической картины, данные нейросонографии с доплерометрией сосудов головного мозга 58 детей в неонатальном периоде с патологией нервной системы. Разработано прогностическое правило в виде логистической регрессии по диагностическим признакам, позволяющее на первой неделе жизни диагностировать энцефалопатию новорожденного с чувствительностью и специфичностью выше 97,5%. Проведенное в дальнейшем наблюдение за детьми до трехмесячного возраста показало, что после проведения лечебных мероприятий достоверность классификации групп детей с энцефалопатией и здоровых детей значительно снизилась и стала статистически не значимой. Для проведения сравнительного анализа групп детей был использован энтропийный анализ, основанный на предложенном авторами разложении дифференциальной энтропии на составляющие, характеризующие хаотичность и самоорганизацию в каждой из анализируемых популяций. Энтропийный анализ показал, что между пациентами с ЭПН и здоровыми осталось существенное различие. С точки зрения системного анализа это означает, что подсистемы в организме детей с перинатальными повреждениями менее организованы по сравнению со здоровыми детьми

Ключевые слова: энцефалопатия новорождённых, нейросонография, доплерометрия церебральных сосудов, модель, прогностическое правило, логистическая регрессия, система, дифференциальная энтропия, хаотичность, самоорганизация

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент перед современной неврологией детского возраста находится ряд проблем, к которым можно отнести раннюю диагностику энцефалопатии новорождённых (перинатального поражения центральной нервной системы). Актуальность проблемы заключается в том, что при своевременной диагностики развития данного заболевания, можно снизить вероятность неблагоприятных неврологических исходов, одним из которых является инвалидизация ребенка. Особенности функционирования нервной системы новорождённых определяют специфику оценки границ нормы, патологии и пограничных состояний, поскольку определенные клинические состояния (тремор, угнетение, мышечная скованность и др.) могут быть проявлением, как физиоло-

гии, так и ранними маркерами развития заболевания [1]. Одним из базовых факторов корректной диагностики состояния новорожденного ребёнка, является стандартизация условий его проведения, позволяющая минимизировать возможные стандартные отклонения исследуемых признаков, которые отражены в [2, 3]. Кроме этого разработано множество шкал, позволяющих снизить субъективизм при проведении неврологического обследования: шкалы [3–5]. Определение понятий границ нормы и патологии введено в [6], где ранний неонатальный период был определен как адаптационный и, незначительные отклонения в поведении новорожденного не рассматривались им как симптомы заболевания. В работах [7, 8] было введено понятие о транзиторных физиологических изменениях (физиологических адаптаци-

онных состояниях), встречающихся почти у 50% здоровых новорожденных.

В контексте понятия болезни для новорожденных детей органические церебральные нарушения проявляются отсутствием нормальных ответных реакций и их положительной динамике при повторных исследованиях неврологического и соматического статуса, а также данных параклинических методов диагностики. Такие состояния объединены понятием энцефалопатии новорожденного (ЭПН), в основе которого лежит недостаточное поступление кислорода к тканям мозга, а ведущим патогенетическим звеном – нарушение церебральной микроциркуляции в антенатальном и интранатальном периодах. Тесная взаимосвязь между гипоксией и патологией мозгового кровотока составляет замкнутый порочный круг, приводящий к морфологическим изменениям тканей головного мозга, клинически проявляющимися отклонениями психоневрологического статуса.

Исходы ЭПН могут быть как благоприятными, так и крайне неблагоприятными, проявляющимися стойкими двигательными нарушениями, объединенными понятием детский церебральный паралич, что сопряжено с инвалидностью, ограничением трудовой деятельности лица, осуществляющего уход за ребёнком, экономическими и социальными нагрузками. Раннее выявление новорожденных из группы риска по развитию ЭПН ещё на этапе родильных домов, является одной из приоритетных задач перинатальной неврологии. Её решение возможно путём совместной оценки результатов клинических и параклинических методов, доступных медицинским учреждениям первичного звена. К таким простым и в то же время эффективным методам относится нейросонография с доплерометрией сосудов головного мозга, позволяющая многократные динамические наблюдения за показателями гемодинамики у ребёнка и, совместно с оценкой клинической картины, своевременное диагностирование начала развития неврологической патологии.

Специалист первичного звена оказания медицинской помощи не всегда обладает должными практическими знаниями и умениями распознавания у новорожденного признаков перинатального повреждения центральной нервной системы. Поскольку несвоевременное распознавание данных поражений несет в себе высокий риск дальнейшей инвалидизации ребенка, применение автоматической процедуры распознавания ЭПН поможет врачам первичного звена своевременно дифференцировать пациентов с ЭПН и госпитализировать в специа-

лизированный стационар для проведения дальнейшего лечения.

В [9, 10] описан способ автоматической диагностики ЭПН путем исследования пяти-процентного экстракта из ткани плаценты с последующим определением содержания аргинина и гистидина и вычислением соотношения первого ко второму. При величине их отношения ниже 0,86 прогнозируют развитие церебрального поражения у новорожденного. Недостатками способа являются:

- используемый диагностический признак не учитывает наличия взаимосвязанных факторов риска у данного заболевания;
- значительная длительность и сложность проведения процедуры диагностирования;
- необходимость наличия специализированного оборудования и реактивов, не доступных для широкого круга стационаров.

Таким образом, можно говорить о сложном характере возникновения и протекания ЭПН, наличии ряда взаимосвязанных факторов риска у данного заболевания. В этой ситуации может оказаться эффективным использование многомерных стохастических диагностических моделей.

Целью работы является исследование возможностей многомерного статистического анализа для моделирования перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В рамках поставленной цели рассмотрим следующие задачи:

1. Построение диагностической процедуры для обнаружения ЭПН (перинатального поражения центральной нервной системы) в возрасте первых двух недель жизни по данным неврологического осмотра и показателей нейросонографии с доплерометрией церебральных сосудов и построение на ее основе решающего правила.

2. В случае достаточной статистической достоверности диагностической процедуры выполнить сравнительный анализ здоровых детей и пациентов после выписки из стационара (трехнедельного курса лечения) и еще через два месяца для оценки эффективности процедуры лечения новорожденных детей с ЭПН.

Комплексная оценка неврологических и поведенческих признаков выполнялась по стандартной методике трижды: на 7-8 сутки (1-й период) и на 26-28 сутки жизни (2-й период), а также в трехмесячном возрасте (3-й период). Исследование проводилось на пеленальном

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ...

столике в спокойном состоянии ребёнка через 1-1,5 часа после кормления при естественном освещении и температуре воздуха 24 гр. по Цельсию.

В основную группу в 1-м и 2-м периодах вошли 58 пациентов с диагнозами ЭПН: синдромами угнетения центральной нервной системы (31 ребёнок) и нервно-рефлекторной возбудимости (27 детей). Контрольную группу составили 23 здоровых новорожденных.

В основную группу в 3-м периоде вошли дети, в неонатальном периоде которым был выставлен диагноз ЭПН: 30 детей с синдромом угнетения центральной нервной системы и 19 – с синдромом нервно-рефлекторной возбудимости. Все пациенты входили в состав основной группы в 1-м и 2-м периодах. Контрольную группу составили 26 здоровых детей (17 – те же, что и в 1-м и 2-м периодах, 9 – другие дети для обеспечения репрезентативности выборочной совокупности.

Клиническое наблюдение за новорожденными детьми и описание их соматического статуса осуществлялось по общепринятым схемам, принятым в педиатрии. Исследования проводились на базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Оценивались 10 показателей неврологического статуса с балльной оценкой от 0 до 3 (табл. 1) и 10 показателей нейросонографии с доплерометрией сосудов головного мозга (табл. 2).

С целью определения размеров боковых желудочков мозга, а также характера изменения церебрального кровотока у детей основной и контрольных групп при каждом осмотре проводилась нейросонография с доплерометрией сосудов головного мозга аппаратом Voluson 730Expert секторным датчиком РА6-8. Исследование позволяло изучать изображения функционирующего мозга, а также микроциркуляцию церебральных сосудов с использованием импульсно-волновых дуплексных доплеровских систем путём визуализации сосуда, установления в его просвете контрольного объема, и получения доплеровской кривой, отражающей кровотоки в сосуде. Исследовался кровотоки (см/сек) в передней мозговой артерии (ПМА) и артерии базилярной (АБ), а также в вене Галене (ВГ). При количественной оценке кривых скоростей кровотока использовались следующие показатели доплеровской кривой: V_s – максимальная систолическая скорость; V_d – минимальная диастолическая скорость.

По данным для ПМА и АБ рассчитывался индекс резистентности (ИР) как $ИР = (V_s - V_d) / V_s$, отражающий степень сопротивления току крови части сосудистого русла, лежащего

дистальнее места исследования [11]. При этом высокий ИР коррелирует с повышением резистентности сосудов головного мозга и снижением скоростей кровотока, низкий – со снижением резистентности и повышением скоростей кровотока.

Таблица 1

Балльная оценка неврологических признаков

X_1 – мышечный тонус. Снижен – 0 баллов, неустойчивый – 1 балл, слегка повышен – 2 балла, спастика – 3 балла.
X_2 – рефлекс Моро. Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла.
X_3 – рефлекс опоры. Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла.
X_4 – рефлекс Галанта. Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла.
X_5 – тракция. Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла.
X_6 – лабиринтно-тонический рефлекс. Нет – 0 баллов, тоническое разгибание мышц шеи с приподниманием головы – 1 балл, тоническое разгибание мышц шеи с приподниманием головы и верхнего плечевого пояса – 2 балла, тоническое разгибание мышц шеи с приподниманием головы и верхнего плечевого пояса, руки расположены вдоль туловища – 3 балла.
X_7 – лабиринтно-установочный рефлекс. Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла.
X_8 – сухожильно-периостальные рефлексы. Низкие – 0 баллов, физиологические – 1 балл, высокие – 2 балла, клонусы – 3 балла.
X_9 – патологические движения. Нет – 0 баллов, тремор подбородка – 1 балл, тремор подбородка и конечностей – 2 балла.
X_{10} – сенсорные реакции. Отсутствие реакции на осмотр – 0 баллов, снижение реакции на осмотр – 1 балл, нормальная реакция на осмотр – 2 балла, повышенная возбудимость при осмотре – 3 балла.

Таблица 2

Показатели нейросонографии с доплерометрией сосудов головного мозга

X_{11} – первый индекс размеров желудочков ($мм^2/100$)
X_{12} – второй индекс размеров желудочков (мм)
X_{13} – субарахноидальное пространство (мм)
X_{14} – кровотоки в вене Галена (см/сек)
X_{15} – максимальная систолическая скорость в ПМА (см/сек)
X_{16} – минимальная диастолическая скорость в ПМА (см/сек)
X_{17} – индекс резистентности для ПМА
X_{18} – максимальная систолическая скорость в АБ (см/сек)
X_{19} – минимальная диастолическая скорость в АБ (см/сек)
X_{20} – индекс резистентности для АБ

На основании визуализации размеров желудочков введем два новых индекса:

$$X_{11} = \frac{(S_w + D_w) \cdot (S_d + D_d)}{100},$$

$$X_{12} = \frac{S_w \cdot S_d + D_w \cdot D_d}{S_d + D_d},$$

где S и D – передние рога левого и правого боковых желудочков измененные в коронарной плоскости, S_w, S_d – ширина и глубина S , D_w, D_d – ширина и глубина D .

МЕТОДИКА

Логистическая регрессия является одним из распространенных методов классификации данных в разных областях [20–23]. Она делит множество многомерных данных линейной границей на области, соответствующие заданным классам. Рассмотрим случай двух классов. Имеем выборку (x_i, y_i) , $i = 1, 2, \dots, n$, где $x_i^T = (1 \ x_{i1} \ \dots \ x_{im})$ – вектор значений i -го объекта, $y_i \in \{-1; 1\}$ – переменная принадлежности i -го объекта соответствующему классу (например, первому классу при $y_i = -1$ и второму – при $y_i = 1$), m – число признаков, n – количество наблюдений.

Классификацию осуществляют с помощью функции

$$h(\mathbf{x}) = \frac{1}{1 + \exp\{-\mathbf{b}^T \mathbf{x}\}}, \quad (1)$$

принимаяющей значения в интервале (0; 1).

Вектор $\mathbf{b}^T = (b_0 \ b_1 \ \dots \ b_m)$ задает разделяющую линейную границу

$$W(\mathbf{x}) = b_0 + \sum_{j=1}^m b_j x_j = 0. \quad (2)$$

Для наблюдения \mathbf{x} вероятность его отнесения к первому классу равна $P(\mathbf{x} \in D_1) = 1 - h(\mathbf{x})$, а ко второму – $P(\mathbf{x} \in D_2) = h(\mathbf{x})$.

Основными признаками модели являются: объяснение устройства исследуемого объекта, его структуры и свойств; возможность управления объектом, определение наилучшего управления при заданных целях и критериях; прогнозирование прямых и косвенных последствий реализации заданного воздействия на объект [24].

Исследуем (1) и (2) на соответствие признакам модели [25]. Пусть класс D_2 характеризует множество эффективно функционирующих систем. Рассмотрим объект с множеством показателей \mathbf{x} . Согласно (1) $h(\mathbf{x})$ можно ис-

пользовать как целевую функцию, чем больше $h(\mathbf{x})$, тем выше вероятность отнесения объекта к классу D_2 . Параметрами модели являются показатели \mathbf{x} и вектор \mathbf{b} .

Одним из существенных ограничений при построении логистической регрессии является проблема выбора статистически значимых (существенных) независимых переменных. Эту проблему можно решить за счет предварительного использования дискриминантного анализа [26] для выбора существенных переменных.

В [19] была предложена энтропийная модель для оценки состояния здоровья популяции, основанная на дифференциальной энтропии многомерной случайной величины $\mathbf{Y} = (Y_1, Y_2, \dots, Y_m)$ с плотностью распределения $p_Y(\mathbf{x})$, равной [27]

$$H(\mathbf{Y}) = - \int_{-\infty}^{+\infty} \dots \int_{-\infty}^{+\infty} p_Y(\mathbf{x}) \ln p_Y(\mathbf{x}) dx_1 dx_2 \dots dx_m.$$

В частном случае для одномерной непрерывной случайной величины X дифференциальная энтропия определяется как

$$H(X) = - \int_{-\infty}^{+\infty} p_X(x) \ln p_X(x) dx, \quad (3)$$

где $p_X(x)$ – плотность распределения случайной величины X .

Однако, предложенная в [19] энтропийная модель имеет недостатки: рассчитана на случай, когда компоненты случайного вектора \mathbf{Y} сохраняют неизменными типы распределений; оценки дифференциальной энтропии (далее энтропии) одномерной случайной величины являются не устойчивыми к наличию выбросов и аномальных наблюдений; отсутствует возможность использования дискретных случайных величин.

Для случайного вектора \mathbf{Y} с произвольным распределением получена формула [28]

$$H(\mathbf{Y}) = \sum_{i=1}^m \ln \sigma_{Y_i} + \sum_{i=1}^m \kappa_i + \quad (4)$$

$$+ \frac{1}{2} \sum_{k=2}^m \ln(1 - R_{Y_k/Y_1 Y_2 \dots Y_{k-1}}^2),$$

где $\kappa_i = H\left(\frac{Y_i}{\sigma_{Y_i}}\right)$ – энтропийный показатель

типа закона распределения случайной величины Y_i ; $R_{Y_k/Y_1 Y_2 \dots Y_{k-1}}^2$ – индексы детерминации регрессионных зависимостей между компонентами случайного вектора \mathbf{Y} , $k = 2, 3, \dots, m$.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ...

Величина $H(\mathbf{Y})_V = \sum_{i=1}^m \ln \sigma_{Y_i} + \sum_{i=1}^m \kappa_i$ названа энтропией хаотичности, а $H(\mathbf{Y})_R = \frac{1}{2} \sum_{k=2}^m \ln(1 - R_{Y_k/Y_1 Y_2 \dots Y_{k-1}}^2)$ – энтропией самоорганизации [19].

Для гауссовского случайного вектора $\tilde{\mathbf{Y}}$ получено [29] представление энтропии

$$H(\tilde{\mathbf{Y}}) = \sum_{i=1}^m H(\tilde{Y}_i) + \frac{1}{2} \ln |\mathbf{R}|,$$

где $H(\tilde{Y}_i) = \frac{1}{2} \ln \left[(2\pi e) \sigma_{\tilde{Y}_i}^2 \right]$, \mathbf{R} – корреляционная матрица случайного вектора $\tilde{\mathbf{Y}}$.

Тогда $H(\tilde{\mathbf{Y}})_V = \sum_{i=1}^m \ln \sigma_{Y_i} + \frac{m}{2} \ln(2\pi e)$,

$$H(\tilde{\mathbf{Y}})_R = \frac{1}{2} \ln |\mathbf{R}|.$$

Достоинством формулы (4) является то, что энтропийное моделирование многомерных стохастических систем на ее основе не требует знания или определения закона распределения многомерной случайной величины \mathbf{Y} , что практически нереализуемо в реальных задачах.

Оценивание индексов детерминации описано в [19]. Рассмотрим вопрос оценки энтропийного показателя по формуле (3), где $\sigma_X = 1$. Известен ряд алгоритмов для решения данной задачи. Они, как правило, используют априорную информацию о свойствах случайной величины X . Опишем алгоритм, не требующий априорных сведений о случайной величине X . Он основан на формуле [28]

$$\hat{\kappa} = \hat{H}(X) = - \sum_{j=1}^L \hat{p}_j \ln \hat{p}_j + \ln h, \quad (5)$$

где $\hat{p}_j = \frac{n_j}{n}$ – оценка вероятности попадания в j -й интервал; L – число интервалов разбиения равной длины h , непрерывно покрывающих диапазон данных x_i , $i = 1, 2, \dots, n$; n_j – число наблюдений, попавших в j -й интервал; n – объем выборки.

Слагаемое $\ln h$ в (5) введено для устранения смещения формулы информационной энтропии. Основной проблемой использования формулы (5) является выбор количества интервалов L , которое зависит от типа распределения случайной величины X . При слишком малом числе интервалов L оценка $\hat{H}(X)$ будет зави-

шенной, а при слишком большом числе интервалов – заниженной.

Методом статистических испытаний Монте-Карло для тридцати типов распределений была получена эмпирическая формула для оптимального количества интервалов

$$\hat{L} = 1,072n^{0,968-0,231I_{0,8}} - 2,098\gamma_1 - 1,789, \quad (6)$$

где $I_{0,8} = x_{0,9} - x_{0,1}$, $x_{0,1}$ и $x_{0,9}$ – квантили эмпирического распределения $\hat{F}_n(x)$ уровней 0,1 и 0,9; γ_1 – коэффициент асимметрии.

95%-е доверительные интервалы оценок энтропийных показателей по формулам (5), (6) для разных объемов выборок n приведены в табл. 3. Число испытаний равно 50000.

Таблица 3

95%-е доверительные интервалы оценок энтропийных показателей к по (5), (6)

Распределение $F_X(x)$	к	$\hat{\kappa}$		
		$n=250$	$n=500$	$n=1000$
Вейбулла	1	(1,000; 1,026)	(0,990; 1,008)	(0,989; 1,003)
Гамбела	1,329	(1,349; 1,365)	(1,337; 1,347)	(1,332; 1,338)
Гамма распределение	1	(1,000; 1,026)	(0,990; 1,009)	(0,989; 1,002)
Лапласа	1,347	(1,349; 1,365)	(1,346; 1,358)	(1,346; 1,353)
Логистическое	1,405	(1,402; 1,411)	(1,403; 1,409)	(1,404; 1,408)
Логнормальное	0,649	(0,639; 0,717)	(0,632; 0,693)	(0,633; 0,679)
Нормальное	1,419	(1,415; 1,423)	(1,418; 1,422)	(1,419; 1,421)
Парето	0,779	(0,783; 0,836)	(0,762; 0,805)	(0,763; 0,795)
Равномерное	1,24	(1,224; 1,235)	(1,230; 1,238)	(1,234; 1,239)
Тригонометрическое	1,395	(1,388; 1,395)	(1,389; 1,394)	(1,391; 1,394)
Экспоненциальное	1	(1,001; 1,027)	(0,990; 1,009)	(0,990; 1,003)

Исследования показали, что оценки неустойчивы к выбросам. В табл. 4 приведены 95%-е доверительные интервалы оценок энтропийных показателей для нескольких распределений по выборкам, в которых три наибольших значения были увеличены в два раза. Видим, результаты оценивания значительно смещены относительно теоретических значений κ . Можно отметить, что с увеличением объема выборки n смещение уменьшается. Аналогичные результаты получены практически для всех распределений.

Таблица 4

95%-е доверительные интервалы оценок энтропийных показателей к по (5), (6) при наличии выбросов

Распределение $F_X(x)$	к	\hat{k}		
		n=250	n=500	n=1000
Нормальное	1,405	(1,293; 1,313)	(1,329; 1,341)	(1,356; 1,364)
Гамбела	1,329	(1,347; 1,361)	(1,374; 1,382)	(1,394; 1,398)
Тригонометрическое	1	(1,188; 1,200)	(1,287; 1,293)	(1,344; 1,348)

Для обеспечения устойчивости оценивания энтропийных показателей можно воспользоваться известными процедурами цензурирования и винзорирования [30] исходной выборки $x_i, i = 1, 2, \dots, n$.

Еще одной проблемой модели (4) является невозможность ее использования для дискретных случайных величин. Для расчета энтропийных показателей доопределим дискретные случайные величины до непрерывных. Это неоднозначная процедура.

Рассмотрим произвольную дискретную случайную величину X , которая задана рядом распределения (табл. 5).

Таблица 5

Ряд распределения дискретную случайную величину X

X	x_1	x_2	...	x_M
$p_k = P(X = x_k)$	p_1	p_2	...	p_M

Задача состоит в том, чтобы от дискретной случайной величины X перейти к непрерывной случайной величине Z . Рассмотрим ситуацию, когда фактические значения случайной величины занимают непрерывную область, но с помощью, как правило, экспертных процедур задают некоторое фиксированное множество значений x_1, x_2, \dots, x_M . Таким образом, сформированы балльные показатели неврологического статуса из табл. 1.

В данной ситуации необходимо сделать некоторое разумное предположение о формировании значений случайной величины X . В случае с балльными показателями ошибки округления для каждого значения x_k можно рассматривать как равномерно распределенные непрерывные случайные величины. Тогда случайная величина Z будет иметь кусочно-постоянную плотность вероятности

$$p_Z(x) = \begin{cases} 0, & x \in (-\infty; x_{1,0}] \cup (x_{M,M+1}; +\infty), \\ \frac{p_1}{x_2 - x_1}, & x \in (x_{0,1}; x_{1,2}], \\ \frac{p_k}{x_k - x_{k-1}}, & x \in (x_{k-1,k}; x_k], \\ \frac{p_k}{x_{k+1} - x_k}, & x \in (x_k; x_{k,k+1}], \\ \frac{p_M}{x_M - x_{M-1}}, & x \in (x_{M-1,M}; x_{M,M+1}], \end{cases} \quad (7)$$

где $x_{0,1} = x_1 - \frac{x_2 - x_1}{2}, \quad x_{j,j+1} = \frac{x_j + x_{j+1}}{2},$
 $x_{M,M+1} = x_M + \frac{x_M - x_{M-1}}{2}, \quad k = 2, 3, \dots, M - 1,$
 $j = 1, 2, \dots, M - 1.$

Очевидно, что непосредственная подстановка выражения (7) в (3) позволяет определить энтропия $H(Z)$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Разобьем исследование на два этапа. На первом этапе построим диагностическую модель в виде прогностического правила и исследуем результаты для трех периодов с помощью логистической регрессии. На втором – проведем сравнительный энтропийный анализ основной и контрольной групп детей.

Этап 1. Разработка и исследование диагностической модели распознавания энцефалопатии новорожденных

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы Statistica 6.

Исследовалась возможность достоверного распознавания детей с диагнозом ЭПН синдром угнетения ЦНС ($Z_0 = 0$) и ЭПН синдром нервно-рефлекторной возбудимости ($Z_0 = 1$), а также здоровых новорожденных ($Z_0 = 2$) в первом периоде. При этом пациенты с ЭПН были объединены в одну статистическую группу ($Z_0 = 3$). Решение поставленной задачи состояло в попытке различить между собой группы пациентов с ЭПН ($Z_0 = 3$) и группы здоровых детей ($Z_0 = 2$) путём многомерной классификации (расознавания) двух групп (кластеров) по показателям $X_1 - X_{20}$. Суть решения состояла в нахождении такой совокупности показателей из исходного множества, которая позволила статистически достоверно распознать различия в этих двух группах. Данная задача решалась с помощью дискриминантного анализа.

Были выявлены информативные признаки $X_4, X_5, X_9, X_{10}, X_{19}$.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ...

Согласно табл. 3 распознавание двух групп ($Z_0 = 3$) и ($Z_0 = 2$) выполнено успешно, расчетное значение F -статистики статистически значимо. Вероятность правильной классификации наблюдений составила 0,975. Неправильно классифицированными оказалось два наблюдения из обучающей выборки – по одному из группы пациентов и группы здоровых детей.

После получения вышеописанных данных произведено построение решающего правила, построенное по обучающему множеству, которое образуют пациенты с известными диагнозами и предназначенное для классификации состояний новых пациентов. При этом в многомерном пространстве признаков построили разделяющую поверхность и воспользовались логистической регрессией.

По полученным существенным признакам с помощью алгоритма «Quasi-Newton» был рассчитан интегративный прогностический индекс (ИПИ) по формуле

$$Z^{(1)} = -50,0389 - 0,1670X_4 + 9X_5 - 5,3512X_9 + 23,8988X_{10} + X_{19}, \quad (8)$$

Если рассчитанный по прогностическому правилу (8) результат будет меньше нуля, то у ребенка прогнозируется наличие заболевания с вероятностью

$$P_0 = \frac{e^{-Z}}{1 + e^{-Z}}.$$

Если рассчитанный по прогностическому правилу (8) результат будет больше нуля, то у ребенка прогнозируется отсутствие заболевания с вероятностью

$$P_1 = \frac{1}{1 + e^{-Z}}.$$

Вероятность правильного распознавания составила 0,988. Было допущено только одно несоответствие с исходными данными: один пациент из группы с ЭПН распознан как здоровый с вероятностью 0,633. Таким образом, можно констатировать высокую степень достоверности ИПИ (8), которое позволяет рассчитывать эффективное распознавание перинатальных нарушений центральной нервной системы у детей.

Рассмотрим теперь 2-й период. Основная и контрольная группа были те же. Пациенты из основной группы обследовались на момент выписки из отделения клиники. Рассчитанный ИПИ оказался равен

$$Z^{(2)} = 3,6829 - 0,3911X_4 + 0,5366X_5 + 0,9853X_9 - 2,8324X_{10} + 0,0940X_{19}, \quad (9)$$

Вероятность правильного распознавания для ИПИ (9) составила 0,864. Было допущено

11 несоответствий с исходными данными: 3 пациента из группы с ЭПН распознаны как здоровые и 8 здоровых детей распознаны как больные.

Достаточно высокая достоверность диагноза может говорить как о низкой эффективности лечения, так и о высокой степени воздействия на организм пациентов при лечении. Для разрешения этой неопределенности был рассмотрен 3-й период, когда дети из основной и контрольной групп достигли трехмесячного возраста. Формула ИПИ для 3-го периода приняла следующий вид

$$Z^{(3)} = -1,1095 - 0,6677X_4 + 0,2423X_5 + 0,3396X_9 + 0,1859X_{10} + 0,0109X_{19}, \quad (10)$$

В 3-м периоде прогностическое правило (10) оказалось статистически не значимым (p -уровень равен 0,278). Вероятность правильного распознавания составила 0,680. Было допущено 24 несоответствия с исходными данными: 6 пациентов из группы с ЭПН распознаны как здоровые, 18 здоровых детей распознаны как больные.

В целом можно говорить, что по принятым на стадии распознавания заболевания признакам дети из основной и контрольной групп стали малоразличимы. Но это могло быть обусловлено изменениями, вызванными быстрым ростом детей в данном возрасте.

Для более детального исследования ситуации с оценкой эффективности лечения больных детей в клинике выполним энтропийный анализ данных во всех трех периодах.

Этап 2. Энтропийный анализ основной и контрольной групп детей по трем периодам

Также как и при построении прогностических правил (8) – (10) объединим пациентов с ЭПН в одну статистическую группу.

В результате анализа данных из 20 исходных переменных были оставлены 6 наиболее информативных: $X_5, X_{11}-X_{16}$. Для сопоставления данных они были нормированы. Нормирующие множители по каждой из переменных подбирались так, чтобы при осмотре № 1 в популяции детей с ЭПН с диагнозом нервно-рефлекторной возбудимости ($Z_0 = 1$) все дисперсии равнялись 1.

Результаты энтропийного анализа приведены в табл. 6.

Таблица 6.
Энтропии хаотичности $H(\mathbf{X})_V$, самоорганизации $H(\mathbf{X})_R$ и общие $H(\mathbf{X})$

Популя-ция	Вид эн-тропии	Осмотр № 1	Осмотр № 2	Осмотр № 3
Пациенты с ЭПН (\mathbf{X}_1)	$H(\mathbf{X}_1)_V$	9,600	11,109	12,458
	$H(\mathbf{X}_1)_R$	-2,152	-2,803	-1,483
	$H(\mathbf{X}_1)$	7,448	8,306	10,975
Здоровые (\mathbf{X}_2)	$H(\mathbf{X}_2)_V$	6,324	6,053	11,984
	$H(\mathbf{X}_2)_R$	-3,239	-2,433	-4,504
	$H(\mathbf{X}_2)$	3,085	3,621	7,480

Анализ табл. 6 говорит о следующем.

1. В целом с увеличением возраста от первого до третьего осмотра общая энтропия $H(\mathbf{X})$ растет у пациентов с ЭПН и здоровых детей примерно одинаково (у больных – на 3,5 ед., у здоровых – на 4,4 ед.).

2. Динамика энтропий хаотичности и самоорганизации имеет различные тенденции.

Энтропия хаотичности:

- у пациентов с ЭПН выросла на 2,9 ед.,
- у здоровых выросла на 5,7 ед.,

При этом у детей с ЭПН между 1-м и 2-м и между 2-м и 3-м осмотрами наблюдалась однотипная тенденция роста энтропии хаотичности, а у здоровых детей между 1-м и 2-м осмотрами энтропия хаотичности уменьшилась на 0,3 ед., а между 2-м и 3-м осмотрами – резко возросла на 5,9 ед.

Энтропия самоорганизации у пациентов с ЭПН и здоровых детей имела противоположную динамику:

- у детей с ЭПН выросла на 0,7 ед. (между 1-м и 2-м осмотрами уменьшилась на 0,7 ед., а между 2-м и 3-м осмотрами увеличилась на 1,3 ед.),
- у здоровых уменьшилась на 1,3 ед. (между 1-м и 2-м осмотрами увеличилась на 0,8 ед., а между 2-м и 3-м осмотрами уменьшилась на 2,1 ед.).

3. Сравнительный анализ энтропий хаотичности и самоорганизации показал следующее.

Энтропия хаотичности у пациентов с ЭПН вначале была выше, чем у здоровых. Но после лечения к 3-му осмотру величины энтропий хаотичности стали выравниваться.

Энтропия самоорганизации у детей с ЭПН по сравнению со здоровыми к 3-му осмотру значительно выросла. Незначительное уменьшение энтропии самоорганизации у пациентов с ЭПН во время 2-го осмотра можно объяснить эффектом лечения (даже на фоне быстрого роста организма), в результате которого организм как система, состоящая из элементов (рассматриваемые переменные), стала функциони-

ровать более слаженно. Однако затем энтропия самоорганизации снова значительно увеличилась.

Некоторый рост энтропии самоорганизации у здоровых детей ко 2-му осмотру можно объяснить эффектом быстрого роста организма и большей вариацией в состоянии здоровья из-за иных заболеваний.

4. Разница между пациентами с ЭПН и здоровыми детьми к 3-му осмотру (характеризует фактическое состояние детей) вызвана энтропией самоорганизации, т.е. переменные (а значит и подсистемы жизнедеятельности) у детей с ЭПН менее взаимосвязаны между собой (теснота совместной корреляционной связи ниже) по сравнению со здоровыми детьми.

С точки зрения системного анализа это означает, что организм детей с ЭПН-менее организован (связи между элементами менее выражены) по сравнению со здоровыми детьми.

Таким образом, можно сделать вывод, дети с ЭПН вылечены от клинической формы болезни, но сказать, что они стали здоровыми нельзя (это проявляется в различии энтропии самоорганизации). Наверное, для такой серьезной болезни это правдоподобный вывод.

5. В целом результаты хорошо соотносятся с полученными ранее выводами на основе логистической регрессии. Но в отличие от логистической регрессии здесь мы рассматривали данные системно, а не как набор значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Сочетание совокупности признаков клинической картины и данных доплерометрии церебральных сосудов позволяют достоверно судить о начале развития патологического процесса ещё на первых неделях жизни ребёнка, благодаря проведению дискриминантного анализа исследуемых признаков и расчёту интегративного прогностического индекса (2).

2. Применение рассчитанного решающего правила при работе с новорожденными поможет врачам первичного звена определить наличие развития ЭПН и своевременно организовать перевод пациента в специализированный стационар.

3. В дальнейшем после формирования репрезентативной тестовой выборки планируется провести апробацию предложенной процедуры распознавания ЭПН. По результатам тестирования может быть скорректировано прогностическое правило за счет включения тестовых наблюдений в состав обучающей выборки.

4. Энтропийный подход позволяет оценить состояние новорожденного системно, учиты-

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ...

вать многообразие и комплексность все имеющихся в настоящий момент механизмов стабилизации и дезорганизации в организме ребёнка. Энтропийный анализ показал, что между пациентами с ЭПН и здоровыми осталось существенное различие. Оно проявляется на системном уровне. С точки зрения системного анализа это означает, что подсистемы в организме детей с перинатальными повреждениями менее организованы по сравнению со здоровыми детьми.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ, грант № 17-01-00315а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шалькевич Л.В., Львова О.А., Ивашина Е.Н. Энцефалопатия новорожденного и родовая черепно-мозговая травма. – Минск: БелМАПО, 2014. 29 с.
2. Prechtl H.F.R., Beintama D.J. The neurological examination of the full-term newborn infant // *Clinics in Developmental Medicine*. 1964. № 12.
3. Brazelton T.B. Neonatal behavioral assessment scale // *Clinics in Developmental Medicine* 1988. № 88.
4. Prechtl H.F.R. The behavioural states of the newborn infant (a review) // *Brain Res*. 1974. V. 76. № 2. P. 185–212.
5. Dudowitz L.M.S. Clinical assesstment of the infant nervous system. In: *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*. Eds. Levene M.I., Bennett M.J., Punt J. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988. P. 42–58.
6. Улезко Е.А., Шанько Г.Г., Недзьведь М.К. Энцефалопатия новорожденного и родовая черепно-мозговая травма: клинико-нейрофизиологические исследования, дифференциальная диагностика, патоморфология, лечение. – Минск: Харвест, 2009. 320 с.
7. Пальчик Б.А., Шабалов Н.П., Шумилина А.П. Современные представления о перинатальной энцефалопатии // *Российский педиатрический журнал*. 2001. № 1. С.31–35.
8. Пальчик А.Б. Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпрессинформ, 2013. 288 с.
9. Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Крукиер И.И., Орлов В.И. Плацентарные маркеры перинатального повреждения мозга плода. В: *Материалы II съезда РАСПМ «Перинатальная неврология»*. Сб. науч. тр. М., 1997.
10. Погорелова Т.Н., Орлов В.И., Друккер Н.А., Крукиер И.И. Молекулярные аспекты плацентарной недостаточности. – Ростов: Издво РГУ, 1997. 176 с.
11. Зубарева Е.А., Лобанова Л.В. Оценка артериального кровотока в остром периоде перинатальных поражений головного мозга: диагностическое и прогностическое значение метода // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2002. № 3. С. 41–49.
12. Волкова В.Н., Денисов А.А. Основы теории систем и системного анализа. – СПб: СПбГТУ, 1999. 512 с.
13. Клейнер Г.Б. Системное моделирование микроэкономических объектов. В: *Системный анализ в экономике*. Сб. науч. тр. Таганрог: ТРТУ, 2001. С. 186–203.
14. Налимов В.В. Теория эксперимента. – М.: Наука, 1971. 215 с.
15. Биргер И.А. Техническая диагностика. – М.: Наука, 1978. 239 с.
16. Lok P., Crowford J. The application of a diagnostic model and surveys in organizational Development // *Journal of Managerial Psychology*. 2000. V. 15. № 2. P. 108–125.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. 459 с. (Перевод с англ. Glantz S.A. Primer of biostatics. 4th edition. – McGraw-Hill, 1994.
18. Кирьяков Б.Ф., Токмачев М.С. Математические модели в здравоохранении. – Великий Новгород: НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2009. 279 с.
19. Тырсин А.Н., Калев О.Ф., Яшин Д.А., Лебедева О.В. Оценка состояния здоровья популяции на основе энтропийного моделирования // *Математическая биология и биоинформатика*. 2015. Т. 10. Вып 1. С. 206–219. doi: [10.17537/2015.10.206](https://doi.org/10.17537/2015.10.206).
20. Azen R., Walker C.M. *Categorical Data Analysis for the Behavioral and Social Sciences*. – Routledge, 2011. 283 p.
21. Lachin J.M. *Biostatistical methods: the assessment of relative risks*. 2nd edition. – Wiley, 2011. 644 p.
22. Shoukri M.M., Pause C.A. *Statistical methods for health sciences*. 2nd edition. – CRC Press, 1999. 390 p.
23. Магнус Я.Р., Катышев П.К., Пересецкий А.А. *Эконометрика. Начальный курс*. 6-е изд., перераб. и доп. – М.: Дело, 2004. 576 с.
24. Ашихмин В.Н., Гитман М.Б., Келлер И.Э., Наймарк О.Б., Столбов В.Ю., Трусов П.В., Фрик П.Г. *Введение в математическое моделирование*. – М.: Логос, 2005. 440 с.
25. Тырсин А.Н. Логистическая регрессия как диагностическая модель сложных стохастических систем // *Обзорные прикладной и промышленной математики*. 2016. Т. 23. В. 4. С. 391–393.

26. Сошникова Л.А., Тамашевич В.Н., Уебе Г., Шефер М. Многомерный статистический анализ в экономике. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 1999. 598 с.

27. Shannon C.E. A Mathematical Theory of Communication // The Bell System Technical Journal. 1948. V. 27. P. 379–423, 623–656.

28. Тырсин А.Н. Энтропийное моделирование многомерных стохастических систем. – Воронеж: Научная книга, 2016. 156 с.

29. Тырсин А.Н., Соколова И.С. Энтропийно-вероятностное моделирование гауссовских стохастических систем // Математическое моделирование. 2012. Т. 24. № 1. С. 88–103.

30. Смоляк С.А., Титаренко Б.П. Устойчивые методы оценивания. – М.: Статистика, 1980. 208 с.

RESEARCH OF THE PERINATAL LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DURING THE NEONATAL PERIOD BY METHODS OF MULTIVARIATE STATISTICAL ANALYSIS

A.N. Tyrsin, L.V. Shalkevich, D.V. Ostroushko, O.V. Shalkevich, G.G. Gevorgyan

*Science and Engineering Center «Reliability and Resource of Large Systems and Machines», Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus
Mother and Child National Research, Center Minsk, Belarus
Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia*

Abstract. The article deals with current timely diagnosis issues of perinatal disorders of central nervous system in newborns, since child's disability, as well as a subsequent social and economic burden, can be caused by them. The authors analyzed the clinical features, Doppler neurosonography data of cerebral vessels for 58 children in the neonatal period with the nervous system pathology. A prognostic rule was developed as a logistic regression for diagnostic signs, which allows to diagnose the encephalopathy in the newborn in the first week of life with a sensitivity and specificity higher than 97,5%. A follow-up observation of children under three months showed that after the treatment, the accuracy of classification of children's groups with encephalopathy and healthy children was significantly reduced and became statistically insignificant. To perform a comparative analysis of those children's groups, an entropy analysis was done based on the authors' proposed decomposition of the differential entropy into compo-

nents characterizing the randomness and self-organization in each of the analyzed populations. The entropy analysis showed that there was a significant difference between patients with EPI (Exocrine Pancreatic Insufficiency) and healthy subjects. From the perspective of system analysis, this means that the subsystems in a child's organism with perinatal disorders are less organized than in a healthy child's organism

Keywords: Neonatal encephalopathy, neurosonography, Doppler imaging of cerebral vessels, model, prognostic rule, logistic regression, system, differential entropy, randomness, self-organization

References

1. Shalkevich L.V., Lvova O.A., Ivashina Ye.N. Entsefalopatiya novorozhdenного i rodovaya cherepno-mozgovaya travma [Encephalopathy of the newborn and birth craniocerebral injury]. Minsk, BelMAPO Publ., 2014. 29 p.

2. Prechtl H.F.R., Beintama D.J. The neurological examination of the full-term newborn infant. Clinics in Developmental Medicine, 1964, no. 12.

3. Brazelton T.B. Neonatal behavioral assessment scale. Clinics in Developmental Medicine, 1988, no. 88.

4. Prechtl H.F.R. The behavioural states of the newborn infant (a review). Brain Res., 1974, vol. 76, no. 2, pp. 185–212.

5. Dudowitz L.M.S. Clinical assesment of the infant nervous system. In: Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. Eds. Levene M.I., Bennett M.J., Punt J., Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988, pp. 42–58.

6. Ulezko Ye.A., Shanko G.G., Nedzved M.K. Entsefalopatiya novorozhdenного i rodovaya cherepno-mozgovaya travma: kliniko-neyrofiziologicheskiye issledovaniya, differentsial'naya diagnostika, patomorfologiya, lecheniye [Encephalopathy of the newborn and the birth craniocerebral trauma: clinical and neurophysiological studies, differential diagnosis, pathomorphology, treatment]. Minsk, Harvest Publ., 2009. 320 p.

7. Palchik B.A., Shabalov N.P., Shumilina A.P. Modern concepts of perinatal encephalopathy. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal, 2001, no. 1, pp.31–35. (In Russian)

8. Palchik B.A., Shabalov N.P. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh [Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2013, 4 th ed., rev. and additional. 288 p.

9. Pogorelova T.N., Drukker N.A., Krukier I.I., Orlov V.I. Placental markers of perinatal damage to the fetal brain. Materialy II s"yezda RASPM «Perinatal'naya nevrologiya». Sbornik nauchnykh trudov [Materials of the II Congress of the RASM "Perinatal Neurology". Collection of scientific works]. Moscow, 1997. (In Russian)

10. Pogorelova T.N., Orlov V.I., Drukker H.A., Krukiyer I.I. Molekulyarnyye aspekty platsentarnoy nedostatochnosti [Molecular aspects of placental insufficiency]. Rostov, Rostov St. Univ. Publ., 1997. 176 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ...

11. Zubareva E.A., Lobanova L.V. Assessment of arterial blood flow in acute period of perinatal brain lesions: diagnostic and prognostic value of the method. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2002, no. 3, pp. 41–49. (In Russian)
12. Volkova V.N., Denisov A.A. *Osnovy teorii sistem i sistemnogo analiza* [Fundamentals of the theory of systems and systems analysis]. St. Petersburg, St. Petersburg Polytech. Univ. Publ., 1999. 512 p.
13. Kleiner G.B. System modeling of microeconomic objects. *Sistemnyy analiz v ekonomike. Sbornik nauchnykh trudov* [System analysis in the economy. Collection of scientific works]. Taganrog, Taganrog Rad. Eng. Univ. Publ., 2001, pp. 186–203. (In Russian)
14. Nalimov V.V. *Teoriya eksperimenta* [The theory of experiment]. Moscow, Nauka Publ., 1971. 215 p.
15. Birger I.A. *Tekhnicheskaya diagnostika* [Technical diagnostics]. Moscow: Nauka Publ., 1978. 239 p.
16. Lok P., Crawford J. The application of a diagnostic model and surveys in organizational Development. *Journal of Managerial Psychology*, 2000, vol. 15, no. 2, pp. 108–125.
17. Glantz S.A. *Primer of biostatistics*. 4th ed. McGraw-Hill, 1994. (Russ. ed.: Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Moscow, Praktika Publ., 1998. 459 p.)
18. Kiryakov B.F., Tokmachev M.S. *Matematicheskiye modeli v zdravookhraneni* [Mathematical models in health care]. Veliky Novgorod, NovSU Publ., 2009. 279 p.
19. Tyrsin A.N., Kalev O.F., Yashin D.A., Lebedeva O.V. Estimation of health status of the population on the basis of entropy modeling. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika*. 2015, vol. 10, issue 1, pp. 206–219. doi: 10.17537
20. Azen R., Walker C.M. *Categorical Data Analysis for the Behavioral and Social Sciences*. Routledge, 2011. 283 p.
21. Lachin J.M. *Biostatistical methods: the assessment of relative risks*. 2nd edition. – Wiley, 2011. 644 p.
22. Shoukri M.M., Pause C.A. *Statistical methods for health sciences*. 2nd edition. – CRC Press, 1999. 390 p.
23. Magnus Y.A.R., Katyshev P.K., Peresetskiy A.A. *Ekonometrika. Nachal'nyy kurs* [Econometrics. The initial course]. 6 th ed., revised and additional. Moscow, Delo Publ., 2004. 576 p.
24. Ashikhmin V.N., Gitman M.B., Keller I.E., Naymark O.B., Stolbov V.YU., Trusov P.V., Frik P.G. *Vvedeniye v matematicheskoye modelirovaniye* [Introduction to mathematical modeling]. Moscow: Logos Publ., 2005. 440 p.
25. Tyrsin A.N. Logistic regression as a diagnostic model of complex stochastic systems. *Obozreniye prikladnoy i promyshlennoy matematiki*, 2016, vol. 23, issue 4, pp. 391–393. (In Russian)
26. Soshnikova L.A., Tamashevich V.N., Uyebe G., Shefer M. *Mnogomernyy statisticheskiy analiz v ekonomike* [Multidimensional statistical analysis in economics]. Moscow, YUNITI-DANA Publ., 1999. 598 p.
27. Shannon C.E. A Mathematical Theory of Communication. *The Bell System Technical Journal*, 1948, vol. 27, pp. 379–423, 623–656.
28. Tyrsin A.N. *Entropiynoye modelirovaniye mnogomernykh stokhasticheskikh sistem* [Entropy modeling of multidimensional stochastic systems]. Voronezh, Nauchnaya kniga Publ., 2016. 156 p.
29. Tyrsin A.N., Sokolova I.S. Entropy-probabilistic simulation of Gaussian stochastic systems. *Matematicheskoye modelirovaniye*, 2012, vol. 24, no. 1, pp. 88–103. (In Russian)
30. Smolyak S.A., Titarenko B.P. *Ustoychivyye metody otsenivaniya* [Stable estimation methods]. Moscow, Statistika Publ., 1980. 208 p.