

DOI: 10.26693/jmbs06.01.194

УДК 616-006.311.03-053:519.24

Вівчарук В. П.<sup>1</sup>, Кочина М. Л.<sup>2</sup>, Фірсов О. Г.<sup>3</sup>

### МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМИ У ДІТЕЙ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

<sup>3</sup>ТОВ «АСТЕР-АЙТІ», Харків, Україна

viktoriiia.doc@gmail.com

*Метою роботи* було розроблення та випробування моделей прогнозу ефективності лікування гемангіоми у дітей. Для розроблення моделей було використано показники 84 дітей з гемангіомою, які одержували три види лікування. Для лікування першої групи дітей (17 осіб) було застосовано пропанолол, у другій групі (15 осіб) використано тимолол, у третій групі (52 дитини) використано тимолол з компресією.

Моделі прогнозу результату лікування гемангіоми розроблено з використанням нечіткої логіки. Цінність розроблених моделей полягає у тому, що для визначення можливого результату лікування та вибору його оптимальної тактики використовуються показники, які визначаються під час первинного обстеження дитини.

Для прогнозу ефективності лікування пропанололом інформативними є термін початку лікування та показник активності гемангіоми. У якості додаткових показників використовуються термін від народження дитини до появи гемангіоми та відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові.

При використанні тимололу основними інформативними показниками для прогнозування ефективності лікування є термін від початку лікування, показник активності гемангіоми та тривалість лікування, яка може бути обрана з інтервалу від 5 до 11 місяців. У якості додаткових показників використовуються значення сироваткових маркерів апоптозу та маса тіла дитини при народженні.

При використанні тимололу з компресією для прогнозування ефективності лікування основними інформативними показниками є тривалість лікування, термін початку лікування та показник активності гемангіоми на початку лікування. Тривалість лікування може бути обрана у кожному конкрет-

ному випадку, виходячи із бажаного результату, з інтервалу 5-19 місяців. У якості додаткових показників використовуються дані про морфологічний тип гемангіоми, глибину її розповсюдження та наявність факторів, що провокують її зростання.

Середні значення помилок моделей прогнозу показників, що характеризують ефективність лікування з використанням різних методів, становлять для показника активності гемангіоми 0,03-9,1%; для показника косметичного ефекту в процесі лікування – 2,2-9,4%; для показника косметичного ефекту після лікування – 0,98-5,0%.

**Ключові слова:** гемангіома новонароджених, методи лікування, пропанолол, тимолол, компресія, моделі прогнозу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету МОЗ України за темою «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням мініінвазивних методик у пацієнтів з високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень», № держ. реєстрації 0116U004991.

**Вступ.** Гемангіома є одною з найбільш поширених доброякісних пухлин у новонароджених. Вона являє собою неопластичне проліферативне утворення, яке характеризується періодом росту (проліферації) після народження і можливою спонтанною інволюцією (регресією) [1, 2, 3]. Гемангіоми трапляються у 4-10 % новонароджених дітей переважно у дівчаток. Ризик виникнення гемангіоми підвищується у дітей з екстремально низькою

масою тіла при народженні, у дітей, народжених від матерів старшого віку, за багатоплідній вагітності та патології плаценти [4]. Множинні ураження спостерігаються майже у 20 % випадків і можуть траплятися у сполученні з ураженнями внутрішніх органів. Близько 60 % гемангіом локалізуються в косметично і життєво значущих зонах обличчя та шиї [5, 6, 7]. Поширені гемангіоми, гемангіоми з глибоким проростанням, ураженням естетичних і вітальних структур потребують прецензійної діагностики для виключення злоряксної природи, а також індивідуального підбору терапії [8, 9].

Незважаючи на підвищений інтерес до проблем лікування гемангіом і велику кількість розроблених методик, відсутні чіткі критерії вибору методу терапії та його ефективності. Різноманітність форм, локалізації і поширеності гемангіом викликає необхідність подальшого пошуку ефективних методів лікування. Однак, за сучасними даними, процент хворих з низькою ефективністю лікування залишається значним [10, 11].

Сучасним підходом до вибору ефективного методу лікування гемангіоми можуть стати методи, обрані на основі попереднього прогнозування їх результатів, що може бути здійснено шляхом використання відповідних моделей прогнозу. На основі моделей прогнозу можуть бути створені системи підтримки прийняття рішень (СППР) лікарем щодо вибору методу лікування, який дозволить отримати найкращий результат лікування гемангіоми за коротший термін.

**Мета роботи** – розроблення та випробування моделей прогнозу ефективності лікування гемангіоми у дітей.

**Матеріал та методи дослідження.** Для побудови моделей прогнозу результату лікування гемангіоми у дітей було проведено аналіз показників, які визначалися до та після лікування. У якості результатів лікування було обрано показники за шкалою активності гемангіоми (ШАГ), за візуально-аналоговою шкалою (ВАН 1) (визначався через 3 місяця після початку лікування) та ВАН 2 (визначався після закінчення лікування). Показник за ШАГ характеризує активність гемангіоми та в результаті успішного лікування зменшується, а показник за ВАН визначає косметичний ефект лікування і в процесі успішного лікування збільшується.

Для розроблення моделей було використано показники 84 дітей з гемангіомою, які одержували три види лікування. У всіх дітей визначалися такі показники: вага дитини при народженні, термін появи гемангіоми, строк початку лікування, тривалість лікування, сироваткові маркери апоптозу (FasL, sFasL), клінічні показники крові, а також показники, що характеризують гемангіому (локалізація, розмір, глибина розповсюдження, морфологічний тип).

Для лікування першої групи дітей (17 осіб) було застосовано пропранолол, у другій групі (15 осіб) використано тимолол, у третій групі (52 дитини) використано тимолол з компресією. За всіма показниками, які визначалися у дітей, за кожного з видів лікування було проведено кореляційний аналіз та визначено, які показники впливають на його результат.

Вихідні дані, одержані під час обстеження дітей з ГН та використані для розроблення моделей, оброблялися і аналізувалися із застосуванням системи комп'ютерної алгебри Scilab [12]. Інструментальний пакет нечіткої логіки sciFLT, який реалізує машину нечіткого логічного висновку Сугено в Scilab, використовувався для розроблення моделей прогнозу. Нечіткі моделі в Scilab є текстовими файлами з формалізованим описом функцій приналежності (тип апроксимуючої функції з параметрами), матриці з коефіцієнтами лінійних функцій у висновках правил і типу системи нечіткого виведення (Сугено).

Для застосування вже розроблених моделей в процесі супроводу лікування гемангіоми у дітей можливості системи Scilab надлишкові, а її інтерфейс не придатний для використання користувачем, який не має відповідних практичних навичок. З цієї причини для практичного використання результатів роботи у клінічній практиці було розроблено графічний додаток для операційної системи Windows, в якій інтегрована машина нечіткого виведення Сугено з моделями, а також інтуїтивно зрозумілий інтерфейс користувача, використання якого не потребує додаткового навчання персоналу.

Програмний додаток розроблено з використанням мови програмування C# і програмної платформи Microsoft .NET Framework. Програмна реалізація машини нечіткого логічного виходу використовує вільно поширювану програмну бібліотеку Fuzzy Logic Library for Microsoft .Net (fuzzynet) [13], яка надається її автором у вигляді динамічної бібліотеки коду, що виконується, або вихідного коду на мові програмування C#.

**Результати дослідження.** За першим видом лікування (Г1) було виявлено значимі кореляції між показниками за ШАГ1 та ШАГ2, тобто кінцевий результат достовірно залежить від початкової активності гемангіоми. Показник за ВАН1 достовірно корелює зі строком появи гемангіоми (СП); показник за ВАН 2 корелює з показником за ВАН 1, а також з показником, що відображує наявність відхилення показників клінічного аналізу крові від норми.

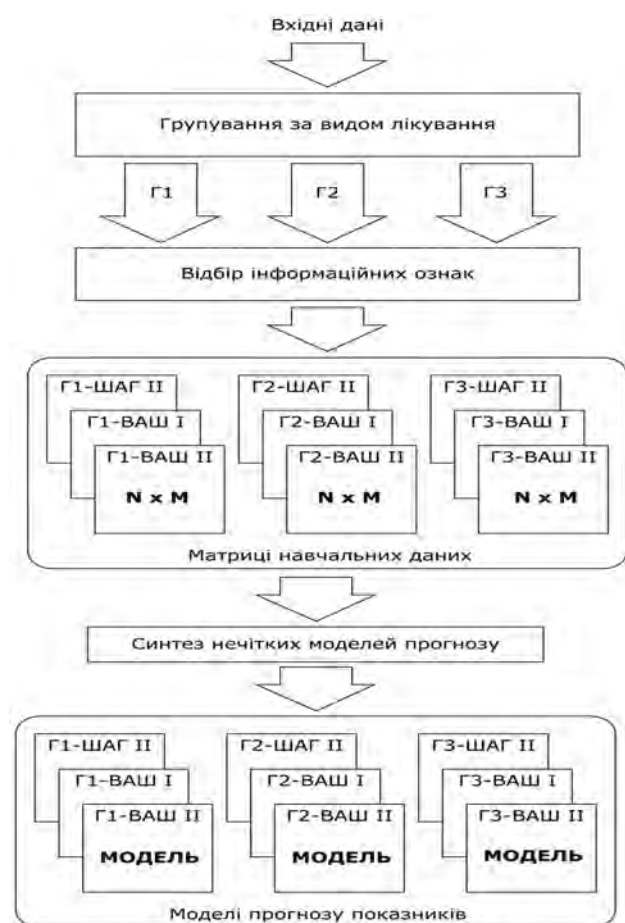
За другим видом лікування (Г2) виявлено достовірні зв'язки показника за ШАГ 2 з масою тіла дитини при народженні, терміном початку лікування (ПЛ), тривалістю лікування та ШАГ 1. Показник за ВАН 1 корелює з масою дитини при народженні,

тривалістю лікування та з показником за ШАГ 2. Показник за ВАШ 2 корелює зі значенням показника sFasL 1 (на початку лікування).

За третім видом лікування (Г3) виявлено достовірні зв'язки між показником за ШАГ 2 та sFasL 1, тривалістю лікування та значенням показника за ШАГ 1. Показник за ВАШ 1 корелює з sFas 2, терміном початку лікування, тривалістю лікування та показником, що характеризує вплив факторів провокуючих ріст гемангіоми. Встановлено, що показник за ВАШ 2 залежить від морфотипу гемангіоми, глибини її розповсюдження, терміну початку лікування та значення показника за ВАШ 1.

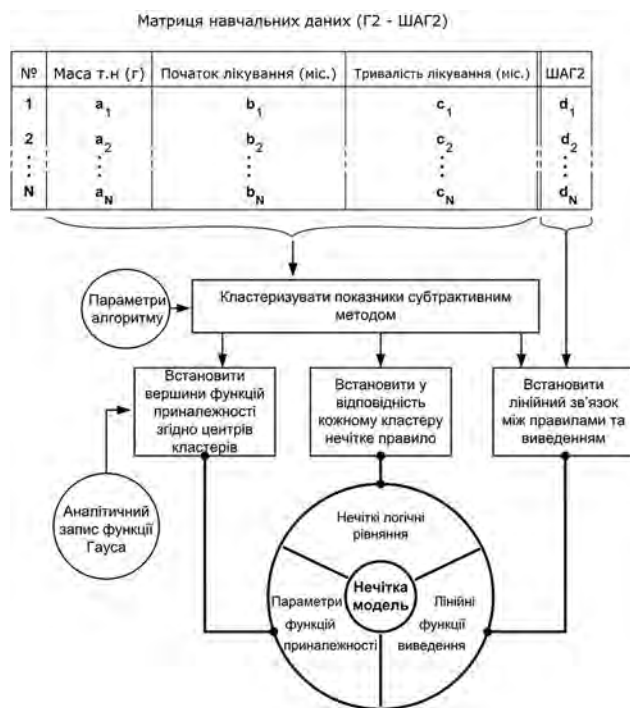
Таким чином, при побудові моделей прогнозу показників за ШАГ та ВАШ на етапі завершення лікування було використано показники, які достовірно корелюють з ними.

Загальна схема побудови моделей прогнозу результату лікування наведена на **рис. 1**. Вихідні дані поділяються залежно від виду лікування на умовні групи Г1, Г2 і Г3. Далі для зменшення розмірності матриць навчальних даних в кожній групі проводиться відбір найбільш значущих показників. Згруповані і очищені дані служать вхідними даними для подальшого синтезу прогнозних моделей. Отримані таким чином моделі в подальшому використовуються для прогнозу результатів лікування (ШАГ 2, ВАШ 1 і ВАШ 2).



**Рис. 1.** Загальна схема побудови моделей прогнозу результату лікування за різними методами

Синтез моделей прогнозу результату лікування гемангіом за різними методами відбувався за однаковою схемою. Приклад цієї схеми для варіанту лікування Г2 та прогнозу показника за ШАГ 2 наведено на **рис. 2**.



**Рис. 2.** Приклад синтезу нечіткої моделі прогнозу результату лікування гемангіоми (показник за ШАГ 2)

Для отримання нечітких правил і параметризації їх функцій приналежності набір вхідних даних кластеризується за субтрактивним методом за гірським алгоритмом [14]. Кожному отриманому в результаті кластеру ставиться у відповідність одне нечітке правило, а координатами центрів кластерів є вершини (максимум функції Гауса [15]) функції приналежності. Одночасно з цим розраховуються коефіцієнти лінійної функції виведення. Формальний запис системи нечітких рівнянь, набір координат центрів, параметрів стиснення-розтягування та лінійних рівнянь утворює модель прогнозу. На **рис. 2** наведено набір показників, за якими будується модель. До них відносяться маса дитини при народженні, строк від народження до початку лікування та тривалість лікування. За цими показниками відбувається кластеризація хворих та розрахунок відповідних параметрів функцій приналежності.

Після синтезу моделі проводиться її подальша настройка для підвищення точності. Приклад процедури налаштування моделі для другого виду лікування наведено на **рис. 3**.

Формальний запис нечіткої моделі завантажується в машину нечіткого виведення. На її вхід подаються вхідні дані з навчальної вибірки і проводиться розрахунок прогнозу вихідних показників. Далі проводиться розрахунок абсолютних значень

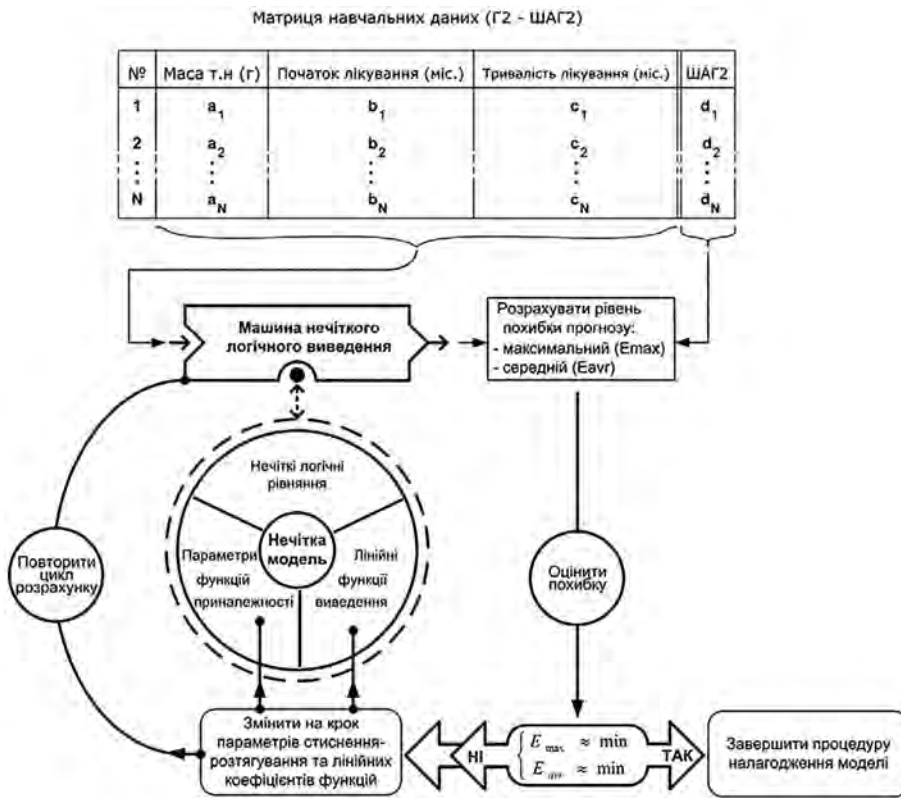


Рис. 3. Приклад процедури налаштування нечіткої моделі прогнозу

помилку прогнозу з використанням моделі і фактичних значень з навчальної вибірки. Після чого проводиться оцінка значень помилок і якщо їх рівні не є мінімальними, то проводиться зміна параметрів стиснення-розтягування функції приналежності і коефіцієнтів функції виведення.

Після цього проводиться повторний розрахунок прогнозу показників, рівня помилок і його аналіз до тих пір, поки не буде досягнуто одночасно мінімальне значення максимальної і середньої помилки. Оскільки існує ймовірність отримання неякісних моделей, які достовірно працюють тільки на навчальних даних, після процедур синтезу і налаштування моделей проводиться перевірка їх адекватності. Ця процедура складається з почергового виключення з матриці навчальних даних одного рядка з набором показників конкретної дитини і подальшого повторення процедур синтезу і налаштування моделі. Далі проводиться розрахунок результатів прогнозу з використанням нової отриманої моделі за вхідними даними за виключенням одного набору показників. Після цього аналізуються помилки прогнозу цієї моделі, і якщо їх величини незначно (менше 1%) відрізняються від величин помилок повної моделі, то процедура перевірки повторюється для наступного рядка. Таким чином проводиться перевірка кожного рядка матриці навчальних даних. Якщо в результаті процедури для всіх рядків матриці навчальних даних значення помилок прогнозу відрізняються несуттєво,

то робиться висновок про адекватність отриманої моделі.

Результати оцінювання точності моделей прогнозу показників, які характеризують ефективність лікування гемангіом у дітей, наведено у табл. 1.

За даними табл. 1 можна зазначити, що всі моделі мають достатню точність прогнозування показників, що дозволяє використовувати їх на етапі вибору методу лікування гемангіоми.

Для вибору індивідуалізованого та найбільш ефективного методу лікування гемангіоми у дітей розроблено систему підтримки рішення лікарем, структурна схема якої наведена на рис. 4.

Таблиця 1 – Середні значення помилок моделей прогнозу показників, що характеризують ефективність лікування з використанням різних методів

Метод лікування	Показник, %		
	ШАГ 2	ВАШ 1	ВАШ 2
З використанням пропранололу	7,1	2,2	3,7
З використанням тимололу	0,03	2,7	0,98
З використанням тимололу з компресією	9,1	9,4	5,0

При первинному зверненні хворого у нього визначаються інформативні показники. Для першої моделі лікування з використанням пропранололу основними інформативними показниками є термін початку лікування та показник за ШАГ. У якості додаткових показників використовуються термін появи гемангіоми від народження дитини та відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові. Для другої моделі лікування з використанням тимололу основними інформативними показниками є термін початку лікування та показник за ШАГ. Особливе місце у цій моделі займає тривалість лікування. Для цього методу лікування тривалість лікування у середньому становить  $(7,1 \pm 2,2)$  місяця з розмахом від 5 до 11 місяців. У моделі можна змінювати термін лікування у інтервалі 5-11 місяців та обирати оптимальний, за якого будуть одержані кращі значення показників ШАГ2,

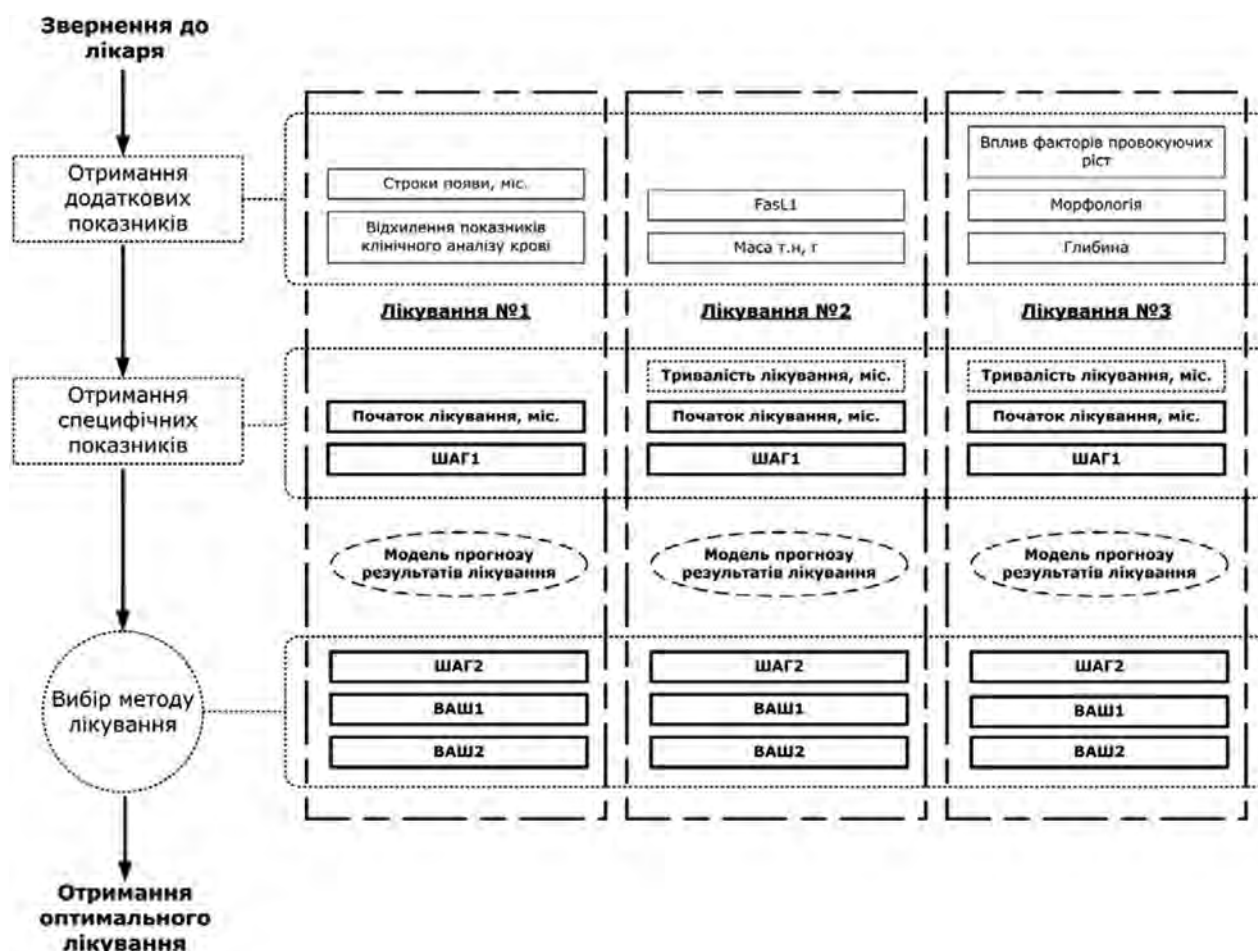


Рис. 4. Структурная схема системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу лікування гемангіоми у дітей

ВАШ1 і ВАШ2. У якості додаткових показників у цій моделі використовуються значення sFasL1 та маса тіла дитини при народженні.

Для третьої моделі лікування з використанням тимололу з компресією також основними інформативними показниками є тривалість лікування, термін початку лікування та показник за ШАГ на початку лікування (ШАГ1). Як і у попередньому випадку можна підлаштовувати показник, який визначає тривалість лікування та обирати її у кожному конкретному випадку, виходячи із бажаного результату. У середньому термін лікування за цим методом становить  $(8,1 \pm 2,6)$  місяців з розмахом від 5 до 19 місяців. У якості додаткових показників використані дані про морфологічний тип гемангіоми, глибини її розповсюдження та наявність факторів, що провокують її зростання.

Після розрахунку за всіма моделями можна за значеннями показників при зверненні за лікуванням обрати найбільш ефективно, причому задавши бажаний термін лікування.

Для прикладу наведемо результати прогнозування результатів лікування пацієнта О., віком 2 місяці, який був госпіталізований для дообстеження з приводу новоутворення лівого передпліччя і кисті. При огляді виявлене яскраво-червоне утворення, що поширюється на нижню третину лівого

передпліччя і долонну поверхню лівої кисті, місцями підвищується над поверхнею шкіри до 1-2 мм, напружене, поверхня горбиста, при надавлюванні безболісне, блідніє, максимальний розмір досягає 6 см. З анамнезу відомо, що новоутворення з'явилося у віці двох тижнів і прогресивно збільшувалося за площею та товщиною. Вагітність протікала нормально, пологи фізіологічні у терміні 39 тижнів. Вага тіла дитини при народженні 3300 г. Вигодування грудне. Супутньої патології, а також судинних аномалій у родичів не відмічено. За ШВГ оцінка була 3 бали, за ШАГ – 11 балів. Показники загального клінічного аналізу крові, вміст глюкози у крові у межах норми. За даними УЗД серця у дитини наявні функціонуюче овальне вікно та аномальна хорда лівого шлуночка. Показник sFas становив 14,72 нг/мл, sFasL – 3,09 нг/мл. У зв'язку з активним ростом утворення було призначено комбіноване місцеве лікування, яке поєднувало застосування розчину тимололу малеату 0,5% по 2 краплі тричі на добу і перманентну компресію. За 1 місяць з початку проведення лікування відмічалася поява ознак регресії у вигляді посвітління забарвлення і зменшення висоти утворення. Через 3 місяці проведено оцінку утворення за ШАГ, при цьому відмічено зниження балу до 5, бал за ВАШ оцінено в 50. Показник sFas становив 11,28 нг/мл,

sFasL – 6,57 нг/мл. Загальний курс лікування тривав 7 місяців. Після завершення лікування бал за ВАШ становив 90, що відповідає відмінному результату.

На рис. 5-7 наведено екранні форми роботи моделей прогнозу за трьох можливих видах лікування хворого О. Термін лікування у всіх випадках було обрано 7 місяців. Можна зазначити, що найкращі результати при заданому терміні лікування дає другий метод, оскільки показник за ШАГ2 дорівнює 5, за ВАШ1 – 50, за ВАШ2 – 93. Третій метод дає фактично східний результат, хоча показник за ВАШ1 дорівнює 48. Перший метод за обраний термін лікування дає гірші результати. Можна зазначити, що результати прогнозування співпадають з даними, отриманими в результаті лікування пацієнта третім методом.

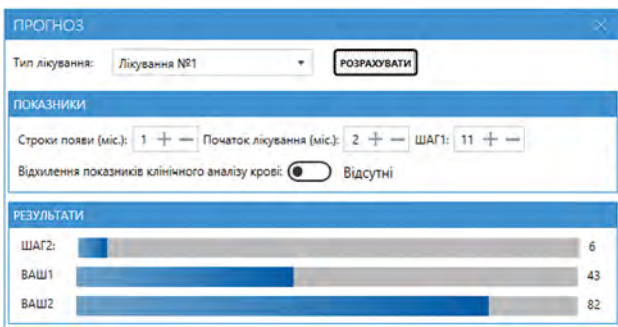


Рис. 5. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнта О. з використанням пропранолулу

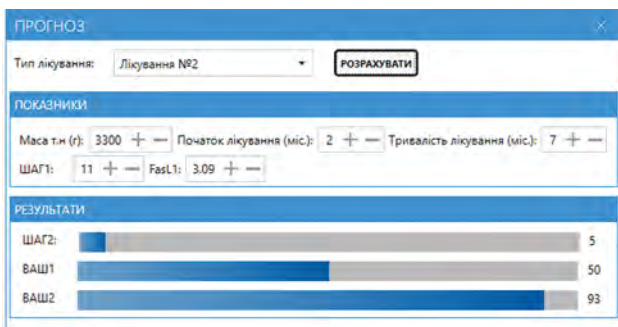


Рис. 6. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнта О. з використанням тимололу

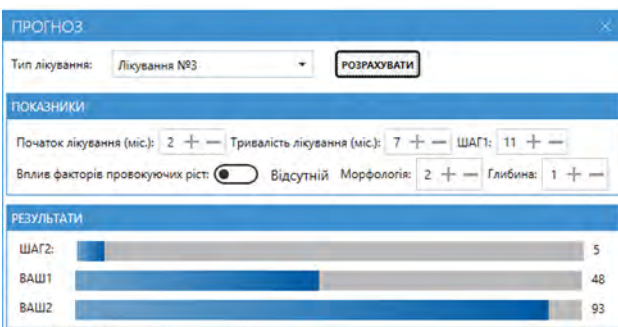


Рис. 7. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнта О. з використанням тимололу з компресією

**Обговорення результатів дослідження.** За даними сучасної літератури, на вибір методу лікування гемангіом впливають такі її характеристики, як: розмір, локалізація, морфологічний тип [16, 17]. Проте, як медикаментозна, так і хірургічна моделі лікування гемангіоми варіабельні, що є проявом відсутності єдиного підходу [18, 19]. Аналіз сучасної літератури показав, що оцінка ефективності лікування, зазвичай, основана на аналізі результатів лише одного з методів, або на порівняльному аналізі двох методів лікування. Найбільш поширеним методом оцінювання є визначення змін розміру та зовнішнього виду гемангіоми [20], або використовуються дані УЗД [21]. В інших роботах ефективність лікування гемангіоми оцінюють за показниками шкал [22].

У сучасних керівництвах щодо лікування гемангіом існують певні протеріччя, які стосуються показань, режимів, дозування препаратів і особливостей моніторингу стану хворого [23].

Встановлено, що лікування ГН в проліферативну фазу дозволяє досягнути найкращого результату [24].

За сучасними уявленнями, прогнозування перебігу гемангіоми, а також її чутливості до різних методів лікування може бути засноване на використанні сироваткових біомаркерів [25, 26], результатів клінічних спостережень окремих типів гемангіом [27, 28], особливостей її локалізації [29,30], наявності генетичних факторів [31]. Означені підходи не дозволяють індивідуалізовано

Проведені нами дослідження показали, що клінічно придатною методикою вибору лікувальної тактики у повсякденній практиці лікаря може бути методика, заснована на попередньому прогнозуванні можливого перебігу і результату лікування гемангіоми з використанням того чи іншого методу. Таке прогнозування може бути проведене з використанням розроблених нами моделей прогнозу, які враховують клініко-анамнестичні характеристики хворого з гемангіомою, визначені до початку лікування.

Таким чином, розроблені моделі прогнозу ефективності лікування ГН

дозволяють лікарю обрати найбільш ефективний метод та визначити його тривалість. Програмний модуль, який реалізує систему підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору оптимального методу лікування ГН, яка включає всі розроблені моделі прогнозу, може бути використаний у закладах охорони здоров'я різного рівня надання медичної допомоги. Використання модулю не потребує спеціального обладнання та додаткової підготовки медичного персоналу.

### Висновки

1. Цінність розроблених моделей прогнозу полягає у тому, що для визначення можливого результату лікування та вибору його оптимальної тактики використовуються показники, які визначаються під час первинного обстеження дитини.
2. Для прогнозу ефективності лікування пропололом інформативними є термін початку лікування та активність гемангіоми за ШАГ. У якості додаткових показників використовуються термін від народження дитини до появи гемангіоми та відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові.
3. При використанні тимололу основними інформативними показниками для прогнозування ефективності лікування є термін від початку лікування, активність гемангіоми за ШАГ та тривалість лікування, яка може бути обрана з інтервалу від 5 до 11 місяців. У якості додаткових показників використовуються значення sFasL1 та маса тіла дитини при народженні.
4. При використанні тимололу з компресією т для прогнозування ефективності лікування основними інформативними показниками є тривалість лікування, термін початку лікування та показник за ШАГ на початку лікування. Тривалість лікування може бути обрана у кожному конкретному випадку, виходячи із бажаного результату, з інтервалу 5-19 місяців. У якості додаткових показників використовуються дані про морфологічний тип гемангіоми, глибину її розповсюдження та наявність факторів, що провокують її зростання.
5. Середні значення помилок моделей прогнозу показників, що характеризують ефективність лікування з використанням різних методів, становлять для показника за ШАГ 0,03-9,1%; для показника за ВАШ1 – 2,2-9,4%; для показника за ВАШ2 - 0,98-5,0%.

**Перспективою подальших досліджень є вивчення інформативності сироваткових маркерів апоптозу у дітей з гемангіомами різних морфологічних типів на різних етапах лікування.**

### References

1. Bota M, Popa G, Blag C, Tataru A. Infantile Hemangioma: A Brief Review. *Clujul Med*. 2015; 88(1): 23-27. doi: 10.15386/cjmed-381
2. Yu Y, Fuhr J, Boye E, Gyorffy S, Soker S, Atala A, et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells*. 2006; 24(6): 1605-1612. doi: 10.1634/stemcells.2005-0298
3. Lee JW, Chung HY. Vascular anomalies of the head and neck: current overview. *Arch Craniofac Surg*. 2018; 19(4): 243-247. doi: 10.7181/acfs.2018.02383
4. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2015 Oct; 1136(4): e1060-e1104. doi: 10.1542/peds. 2015-2485
5. Torres E, Rosa J, Leaute-Labreze C, Soares-de-Almeida L. Multifocal infantile haemangioma: a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016: bcr2016214827. doi: 10.1136/bcr-2016-214827
6. Püttgen KB. Diagnosis and management of infantile hemangiomas. *Pediatr Clin North Am*. 2014; 61(2): 383-402. doi: 10.1016/j.pcl.2013.11.010
7. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, Mai HM, Wang YA, Fan XD, et al. A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2013; 6(10): 851–860.
8. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr*. 2016; 178: 24-33.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.054
9. Gontijo B. Complications of infantile hemangiomas. *Clin Dermatol*. 2014; 32(4): 471-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.002
10. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019; 143(1): e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475
11. Wu HW, Liu C, Wang X, Zhang L, Yuan W, Zheng JW, et al. Topical application of 0.5% timolol maleate hydrogel for the treatment of superficial infantile hemangioma. *Frontiers in Oncology*. 2017; 7: 137.
12. Open source software for numerical computation. Available from: <http://www.scilab.org/>
13. Fuzzy Logic Library for Microsoft.Net. Available from: <https://sourceforge.net/projects/fuzzynet/> Fuzzy Logic Toolbox. Access mode: <http://atoms.scilab.org/toolboxes/sciFLT/0.4.7>
14. Yager R, Fiiev D. *Essentials of Fuzzy Modeling and Control*. John Wiley & Sons; 1984. 388 p.
15. Shtovba SD. *Design of fuzzy systems using MATLAB*. M: Hotline-Telecom; 2007. 288 p.
16. Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(5): 868-873.
17. Grzesik P, Wu JK. Current perspectives on the optimal management of infantile hemangioma. *Pediatric Health Med Ther*. 2017; 8, 107-116.

18. Rahman BU, Bibi A, Ghafoor A, Taimur M. A Comparison of Propranolol with Steroid in the Treatment of Hemangioma in Children In Terms Of Regression in Size. *Isra Med J.* 2018; 10(1): 8-11.
19. Frongia G, Byeon JO, Mehrabi A, Günther P. Recurrence rate of infantile hemangioma after oral propranolol therapy. *European Journal of Pediatrics.* 2020 Nov 13; 180(2): 585-590. doi: 10.1007/s00431-020-03872-5
20. Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The Efficacy and Safety of Topical  $\beta$ -Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. *Dermatology.* 2020 Oct 7; 1-11. doi: 10.1159/000510029
21. Rotter A, Samorano LP, de Oliveira Labinas GH, Alvarenga JG, Rivitti-Machado MC, Bouer M, et al. Ultrasonography as an objective tool for assessment of infantile hemangioma treatment with propranolol. *International Journal of Dermatology.* 2017; 56(2): 190-194.
22. Satterfield KR, Chambers CB. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Survey of Ophthalmology.* 2019; 64(5): 608-618.
23. Maclsaac ZM, Nayar HS, Gehris R, Mehta D, Geisler S, Grunwaldt LJ. Treatment for Infantile Hemangiomas: Selection Criteria, Safety, and Outcomes Using Oral Propranolol During the Early Phase of Propranolol Use for Hemangiomas. *J Craniofac Surg.* 2016; 27(1): 159-162.
24. Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic interventions for infantile hemangioma: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016; 137(2): e20153896.
25. Strub GM, Kirsh AL, Whipple ME, Kuo WP, Keller RB, Kapur RP, et al. Endothelial and circulating C19MC microRNAs are biomarkers of infantile hemangioma. *JCI insight.* 2016; 1(14): e88856. doi: 10.1172/jci.insight.88856
26. Li X, Ma C, Xu J, Gao B, Steele M, Idris A. Elevated eosinophil levels observed in infantile hemangioma patients from Kaifeng, China. *F1000Res.* 2019 Dec 16; 8: 2111. doi: 10.12688/f1000research.21608.1
27. Drolet BA, Pope E, Juern AM, Sato T, Howell B, Puttgen KB, et al. Gastrointestinal bleeding in infantile hemangioma: a complication of segmental, rather than multifocal, infantile hemangiomas. *J Pediatr.* 2012; 160(6): 1021-1026.
28. Ding A, Gong X, Li J, Xiong P. Role of ultrasound in diagnosis and differential diagnosis of deep infantile hemangioma and venous malformation. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* 2019; 7(5): 715-723.
29. Chang SJ, Qiao C, Chang L, Gao W, Jin Y, Ma G, et al. A 7-year follow-up study on untreated deep or mixed facial infantile hemangioma in East-Asian patients: When propranolol was not yet an option. *J Dermatol.* 2019; 46(11): 962-966.
30. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile hemangiomas: an updated review on risk factors, pathogenesis, and treatment. *Birth defects research.* 2017; 109(11): 809-815.
31. Oszejca K, Szemraj J, Wyrzykowski D, Chrzanowska B, Salamon A, Przewratil P. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF-A and VEGFR-2 genes and risk of infantile hemangioma. *Int J Dermatol.* 2018; 57(10): 1201-1207.

УДК 616-006.311.03-053:519.24

## МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМЫ У ДЕТЕЙ

**Вивчарук В. П., Кочина М. Л., Фирсов А. Г.**

**Резюме.** Целью работы была разработка и апробация моделей прогноза эффективности лечения гемангиомы у детей. Для разработки моделей были использованы показатели 84 детей с гемангиомой, которые получали три вида лечения. Для лечения первой группы детей (17 человек) был использован пропанолол, во второй группе (15 человек) использован тимолол, в третьей группе (52 человека) – тимолол с компрессией.

Модели прогноза результата лечения гемангиомы разработаны с использованием нечеткой логики. Ценность разработанных моделей заключается в том, что для определения возможного исхода лечения и выбора его оптимальной тактики используются показатели, которые определяются во время первичного обследования ребенка.

Для прогноза эффективности лечения пропанололом информативными являются срок лечения и активность гемангиомы по шкале активности гемангиомы. В качестве дополнительных показателей используются срок от рождения ребенка до появления гемангиомы и отклонения от нормальных значений показателей клинического анализа крови.

При использовании для лечения тимолола основными информативными показателями для прогнозирования его эффективности являются срок от начала лечения, показатель шкалы активности гемангиомы и продолжительность лечения, которая может быть выбрана из интервала от 5 до 11 месяцев. В качестве дополнительных показателей используются значения сывороточных маркеров апоптоза и масса тела ребенка при рождении.



При использовании тимолола с компрессией для прогнозирования эффективности лечения основными информативными показателями являются длительность лечения, срок лечения и показатель шкалы активности гемангиомы в начале лечения. Продолжительность лечения может быть выбрана в каждом конкретном случае, исходя из желаемого результата, в интервале 5-19 месяцев. В качестве дополнительных показателей используются данные о морфологический тип гемангиомы, глубине ее распространения и наличии факторов, провоцирующих ее роста.

Средние значения ошибок моделей прогноза показателей, характеризующих эффективность лечения с использованием различных методов, составляют для показателя активности гемангиомы 0,03-9,1%; для показателя косметического эффекта в процессе лечения – 2,2-9,4%; для показателя косметического эффекта в конце лечения – 0,98-5,0%.

**Ключевые слова:** гемангиома новорожденных, методы, пропранолол, тимолол, компрессия, модели прогноза.

UDC 616-006.311.03-053:519.24

### **Model of Predicting the Effectiveness of Hemangioma Treatment in Children**

**Vivcharuk V. P., Kochina M. L., Firsov O. G.**

**Abstract.** Hemangioma is one of the most common benign tumors in newborns. It is a neoplastic proliferative tumor characterized by a period of growth (proliferation) after birth and possible spontaneous involution (regression).

Despite the increased interest in the problems of hemangioma treatment and a large number of developed techniques, no clear criteria for choosing a therapy method and its effectiveness exist. Further search for effective treatment methods is necessary because of the variety of forms, localization and prevalence of hemangiomas.

*The purpose of this work* was to develop and test models for predicting the effectiveness of hemangioma treatment in children.

*Material and methods.* The indicators of 84 children with hemangioma who received three types of treatment were used to develop the models. Propranolol was used for the treatment of the first group of children (17 people), timolol was used in the second group (15 people), timolol with compression was used in the third group (52 children).

*Results and discussion.* Hemangioma treatment outcome prediction models have been developed using fuzzy logic. The value of the developed models lies in the fact that indicators that are determined during the initial examination of the child are used to determine the possible outcome of treatment and to choose its optimal tactics.

To predict the effectiveness of propranolol treatment the term of the treatment onset and the activity of hemangioma according to hemangioma severity scale are informative. Additional indicators are the period from the birth of a child to the appearance of hemangioma and deviations from the normal values of the clinical blood test indicators.

When using timolol, the main informative indicators for predicting the effectiveness of treatment are the period from the treatment onset, the activity of hemangioma according to hemangioma severity scale and the duration of treatment, which can be selected from the interval from 5 to 11 months. The sFasL1 values and the baby's birth weight are used as additional indicators.

When using timolol with compression for predicting the effectiveness of treatment, the main informative indicators are the duration of treatment, the period of the treatment onset and the indicator according to hemangioma severity scale at the beginning of treatment. The duration of treatment can be chosen in each case, based on the desired result, from the range of 5-19 months. Data on the morphological type of hemangioma, the depth of its spread and the presence of factors provoking its growth are used as additional indicators.

The average values of errors of the models of predicting indicators characterizing the effectiveness of treatment using various methods were 0.03-9.1% for the indicator according to HSS; for the indicator according to VAS1 (visual analog scale) was 2.2-9.4%; for the indicator according to VAS2 was 0.98-5.0%.

**Conclusion.** Developed models for predicting the effectiveness of hemangioma treatment allowed the doctor choosing the most effective method and determining its duration. The software module that implements a support system for a doctor's decision making as for selecting the optimal method for treating hemangioma can be used in healthcare institutions of various levels of provision of medical aid.

**Keywords:** hemangioma of newborns, treatment methods, propranolol, timolol, compression, models of predicting.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 20.12.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування