

УДК 519.254:61

О.И. Соловьева

Харьковский университет Воздушных Сил имени Ивана Кожедуба, Харьков

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ СИСТЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Статья посвящена статистическому анализу экспериментальных клинических данных для разработки компьютерной системы на базе искусственной нейронной сети для ранней диагностики на примере сахарного диабета 2 типа. Проведено сравнение числовых характеристик (выборочного среднего и эмпирического среднего квадратического отклонения) эмпирических распределений гликемических значений.

**Ключевые слова:** статистическая обработка, интервальные оценки, нейронная сеть.

### Введение

Сахарный диабет – заболевание, обусловленное нарушениями в регуляции углеводного обмена в организме человека, проявляющееся хронической гипергликемией. Среди всех заболеваний он занимает одно из первых мест по распространенности, возможной тяжести протекания в острой форме со скорым летальным исходом в отсутствии лечения и обилию серьезных поздних осложнений, в том числе смертельно опасных.

Известно, что развитие СД обусловлено недостаточностью в секреции инсулина поджелудочной железой при СД1 либо в его восприимчивости тканями организма пациента при СД2. Последняя форма СД имеет длительный латентный период. В ней выделяют особое состояние с НТГ, которое может развиваться в диабет и поэтому нуждается в ранней диагностике.

**Анализ литературных источников.** Поскольку существующие методы измерения инсулина в крови являются очень сложными и скорее качественными, чем количественными, в клинической практике был найден косвенный способ получения информации о нем путем измерения гликемии в процессе искусственной глюкозной нагрузки – перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ). Экзогенная глюкоза стимулирует секрецию инсулина, а динамика изменения гликемии отражает его действие.

На этих гликемических данных теста основана как интуитивная экспертная ранняя диагностика СД2 врачами, так и предложенные ранее различные способы его объективной диагностики [1 – 5]. При этом последние, превосходя экспертную раннюю диагностику латентного СД2 по выявлению состояния с НТГ в объективности, возможности автоматизации и массового применения, значительно уступают ей в достоверности и определенности.

**Цель работы.** Представляет интерес проанализировать характер данных ПТТГ и логику эксперт-

ного отнесения одних из них к НОРМЕ, а других – к НТГ. В частности, интересно понять, насколько их дифференцировка экспертом-эндокринологом на НОРМУ и НТГ соответствует объективным рекомендациям ВОЗ-85, ВОЗ-99, критериям Бодуэна-Франка, Бодуэна-Покровского, Рафальского, Тица и Антонова [1 – 5].

Целесообразно также выяснить, являются ли значения гликемических данных ПТТГ разных пациентов с разными экспертными диагнозами элементами непересекающихся множеств как в перечисленных выше критериях?

Если же они пересекаются, то насколько? Наконец, для определения наиболее эффективной и экономной схемы проведения ПТТГ необходимо знать, какие из его гликемических данных, измеренных на 0, 30, 60, 120, 180, 240 минутах являются главными при постановке экспертного диагноза, а какие несущественными?

При этом можно будет обосновать эмпирически предложенную медиками в последнее время редукцию ПТТГ либо показать ее нецелесообразность.

### Материалы, методы и результаты исследования

В качестве клинических данных ПТТГ с поставленным экспертным диагнозом опытного эндокринолога были использованы результаты массовых обследований пациентов, выполненных в Институте проблем эндокринной патологии АМН Украины (данные 98 пациентов с соответствующим экспертным диагнозом НОРМА и 87 – с экспертным диагнозом НТГ).

Для проведения их качественного анализа эти данные сразу всех пациентов были нанесены в виде точек на плоскости (время измерения уровня гликемии, его значение) на рис. 1 с разным их изображением в случаях диагноза НОРМЫ (символом  $\circ$ ) и НТГ (символом  $*$ ).

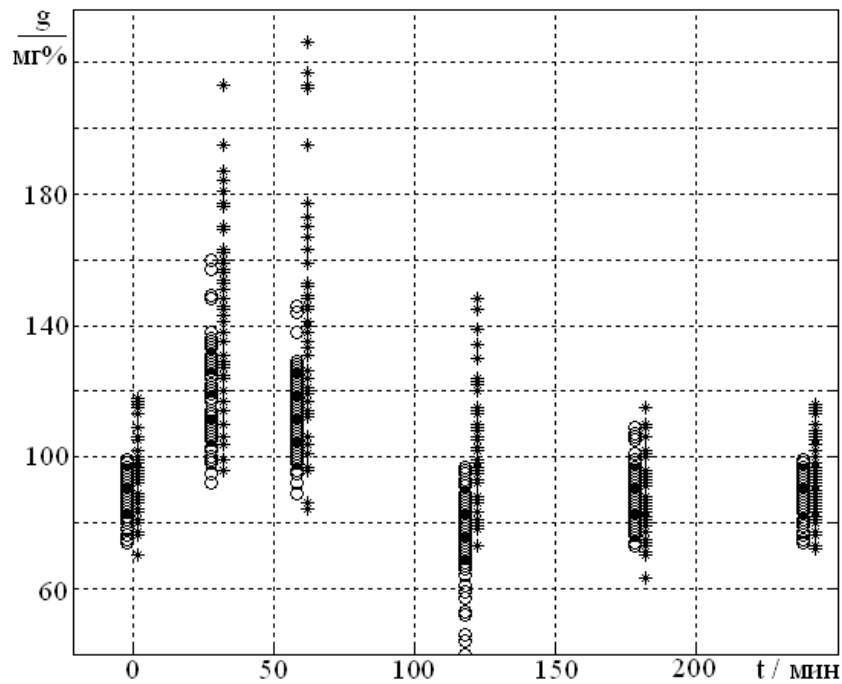


Рис. 1. Графическое представление данных ПТТГ разных пациентов с экспертными диагнозами НОРМА (○) и НТГ (\*)

С целью раздельного зрительного восприятия точек с альтернативными диагнозами в случае возможного их наложения, на рис. 1 точки, соответствующие НОРМЕ, сдвинуты относительно реального момента времени их измерения несколько влево, а точки, соответствующие НТГ – направо.

Из полученных графиков наглядно видно, что реальная экспертная диагностика СД2 и других категорий гипергликемии по данным ПТТГ непосредственно не опирается ни на рекомендации ВОЗ-85 по интервалам гликемических данных НОРМЫ и НТГ на 0 и 120 минутах теста, ни на рекомендации ВОЗ-99, ни на критерии Бодуэна-Франка, Бодуэна-Покровского, Рафальского, Тица и Антомонова [1 – 5]. Кроме того, реальные диагностические интервалы этих двух состояний во все моменты времени измерения гликемии перекрываются в большей или в меньшей степени.

Очевидно, что в связи с наибольшей степенью перекрытия реальных диагностических интервалов НОРМЫ и НТГ на нулевой, 180 и 240 минутах теста (на 180 минуте они практически совпадают) измерения гликемии в эти моменты времени являются наименее информативными с диагностической точки зрения. Существенно, что это относится, в частности, и к базальному нулевому измерению гликемии, которое играет важную роль в диагностике по рекомендациям ВОЗ-85 и является единственным диагностическим гликемическим значением в рекомендациях ВОЗ-99.

При этом на качественном уровне наиболее важными для проведения диагностики следует при-

знать измерения гликемии на 30, 60 и 120 минутах, для которых диагностические интервалы перекрываются в меньшей степени.

Для количественного уточнения этих выводов целесообразно было провести статистический анализ гликемических данных ПТТГ разных пациентов, измеренных в один и тот же момент времени теста, отдельно с каждым экспертным диагнозом НОРМА и НТГ, в предположении их нормального распределения, с получением среднего значения  $\bar{g}_{\text{выб}}$  и эмпирического среднего квадратического отклонения  $s$ . [6] Результаты этого статистического анализа представлены в табл. 1 и 2.

В первой из этих таблиц приведены точечные оценки выборочных средних  $\bar{g}_{\text{выб}}$  и эмпирических средних квадратических отклонений  $s$  гликемических значений ПТТГ, измеренных в определенный момент времени от начала теста, по группам из 98 и 87 пациентов с экспертными диагнозами НОРМА и НТГ соответственно. Из них следует, что средние значения гликемии по двум группам пациентов во все моменты проведения ПТТГ существенно различаются: при НТГ  $\bar{g}_{\text{выб}}$  всегда больше, чем при НОРМЕ, за исключением минимума гипогликемической фазы на 180 минуте, когда наблюдается обратное соотношение.

Средние квадратические отклонения  $s$  отдельных измерений уровня гликемии от их средних значений  $\bar{g}_{\text{выб}}$  во все моменты времени теста по группе с НТГ больше соответствующих значений в группе с НОРМОЙ в 1,5 – 3 раза.

Таблица 1

Сравнение числовых характеристик (выборочного среднего  $\bar{g}_{\text{выб}}$  и эмпирического среднего квадратического отклонения  $s$  в мг%) эмпирических распределений гликемических значений ПТТГ, измеренных в определенный момент времени от начала теста, двух групп пациентов с экспертными диагнозами НОРМА и НТГ

t мин	Группа пациентов с НОРМОЙ				Группа пациентов с НТГ				$k = \frac{(\delta_t)_{\text{НТГ}}}{(\delta_t)_N}$
	$\bar{g}_{\text{выб}}$	s	$\delta_t = s/\bar{g}$	$\delta_t/\delta_0$	$\bar{g}_{\text{выб}}$	s	$\delta_t = s/\bar{g}$	$\delta_t/\delta_0$	
0	90,4	6,1	0,067	1	93,1	11,3	0,121	1	1,81
30	117,2	11,8	0,101	1,51	145,9	25,2	0,173	1,43	1,71
60	111,7	10,0	0,090	1,34	137,2	30,9	0,225	1,86	2,5
120	77,9	10,9	0,140	2,09	106,3	18,5	0,174	1,44	1,24
180	89,6	7,2	0,080	1,19	87,2	10,9	0,125	1,03	1,56
240	90,0	6,1	0,068	1,02	93,1	10,3	0,111	0,92	1,63

Таблица 2

Интервальные оценки выборочных средних  $\bar{g}_{\text{выб}}$  гликемических данных ПТТГ в мг%, измеренных в определенный момент времени от начала теста, по двум группам пациентов с экспертными диагнозами НОРМА и НТГ

t мин	Группа пациентов с НОРМОЙ			Группа пациентов с НТГ			Пересечение интервалов
	$\bar{g}_{\text{выб}}$	s	$g_{\text{ниж}} < \bar{g} < g_{\text{вер}}$	$\bar{g}$	s	$g_{\text{ниж}} < \bar{g} < g_{\text{вер}}$	
0	90,4	6,1	89,2 – 91,6	93,1	11,3	90,7 – 95,5	90,7 – 91,6
30	117,2	11,8	114,8 – 119,6	145,9	25,2	140,5 – 151,3	нет
60	111,7	10,0	109,7 – 113,7	137,2	30,9	130,6 – 143,8	нет
120	77,9	10,9	75,7 – 80,1	106,3	18,5	102,4 – 110,2	нет
180	89,6	7,2	88,2 – 91,0	87,2	10,9	84,9 – 89,5	89,5 – 91,0
240	90,0	6,1	89,0 – 91,0	93,1	10,3	90,9 – 95,3	90,9 – 91,0

Кроме того, средние квадратические отклонения  $s$  сложным нелинейным образом возрастают и убывают в течение теста вместе с уровнем гликемии. Поэтому целесообразно было пронормировать значения среднего квадратического отклонения  $s$  на соответствующие значения выборочной средней  $\bar{g}_{\text{выб}}$ :  $\delta_t = (s/\bar{g}_{\text{выб}})_t$ , и привести эти результаты в табл. 1.

Параметр  $s$ , характеризующий рассеяние гликемических данных ПТТГ разных пациентов, измеренных в один и тот же его момент, относительно их среднего  $\bar{g}_{\text{выб}}$ , как можно видеть, всегда принимает более высокие значения в группе с НТГ, чем в группе с НОРМОЙ, что для наглядности продемонстрировано значениями параметра  $k = (\delta_t)_{\text{НТГ}}/(\delta_t)_N$ , приведенными в табл. 1.

С другой стороны, значение параметра  $\delta_t$  в каждой из рассматриваемых групп пациентов изменяется в течение теста вместе с уровнем гликемии. В табл. 1 приведены отношения  $\delta_t/\delta_0$  значений этого параметра  $\delta_t = (s/\bar{g}_{\text{выб}})_t$  в моменты  $t$  измерения данных ПТТГ к его значению  $\delta_0 = (s/\bar{g}_{\text{выб}})_0$  в начале теста. В обеих группах пациентов с НОРМОЙ и НТГ последний параметр отношения в продолжение ПТТГ испытывает максимум, а к концу теста возвращается практически к исходному значе-

нию. При этом в группе с НОРМОЙ максимум достигается на 120 минуте теста, а в группе с НТГ – на его 60 минуте.

В табл. 2 приведены результаты интервальных оценок математического ожидания нормально распределенного уровня гликемии тех же гликемических данных ПТТГ (истинного среднего  $\bar{g}$  его значения по каждой группе пациентов с экспертными диагнозами НОРМА и НТГ) по его выборочному среднему  $\bar{g}_{\text{выб}}$  с уровнем надежности 0,95. При этом истинное среднее значение  $\bar{g}$  с вероятностью 0,95 попадает в приведенный доверительный интервал. Из доверительных интервалов в табл. 2 для  $\bar{g}$  для групп с НОРМОЙ и НТГ следует, что даже при принятом уровне надежности 0,95 они в большей или меньшей степени перекрываются для моментов теста 0, 180 и 240 минут. При повышении уровня надежности статистических выводов доверительные интервалы для НОРМЫ и НТГ расширятся и степень их перекрытия увеличится.

## Выводы

Полученные результаты сравнения средних и эмпирических средних квадратических отклонений по группам пациентов с НОРМОЙ и НТГ подтвердили ранее сделанные качественные выводы о полной диагностической непригодности измерений гликемии при ПТТГ на нулевой, 180 и 240 минутах

теста. При этом и оставшиеся измерения гликемии на 30, 60 и 120 минутах очевидно также не позволяют проводить непосредственную эффективную и обоснованную диагностику состояний системы регуляции углеводного обмена у пациента.

Проведенный анализ сопоставления экспертной диагностики по дифференцированию состояний системы регуляции углеводного обмена пациента на НОРМУ и НТГ с гликемическими данными ПТТГ, а также с известными диагностическими критериями по ним, показал их непрямую связь не только для его неканонических значений, что было уже давно общепризнанно, но также и для канонических значений ( $g_b$ ,  $g_{120}$ ), используемых в рекомендациях ВОЗ-85, причем еще в большей степени.

Для выяснения вопроса, насколько экспертный диагноз эндокринолога о состоянии системы регуляции углеводного обмена у пациента опирается на гликемические данные, проведенного у него ПТТГ, целесообразно было провести их нейросетевую обработку.

Действительно, из опыта успешного применения нейросетевых технологий в технической диагностике и в некоторых медицинских приложениях известно, что искусственная нейронная сеть (ИНС), достаточно хорошо обученная на примерах с диагнозами эксперта и данными, на основе которых он принимал свои решения, в принципе, должна воспроизводить диагностику того же уровня и на новых подобных данных [7].

Существенно худшие результаты нейросетевой диагностики могут быть обусловлены как недостаточным уровнем ее обучения, так и неполнотой представления в обучающих примерах информации, используемой экспертом. Т.е., воспроизведение ИНС, обученной на примерах с гликемическими данными ПТТГ пациентов и с соответствующими экспертными диагнозами опытного эндокринолога, того же высокого уровня диагностики НТГ будет означать, что он при принятии своих решений опирается в основном на них.

И наоборот, существенно худшая диагностика НТГ достаточно хорошо обученной таким способом ИНС будет свидетельствовать о том, что эксперт при принятии своих решений помимо использованных при обучении сети данных ПТТГ существенно применял также и какую-то другую информацию.

Кроме того, в первом случае получения эффективной нейросетевой диагностики гликемических состояний системы регуляции углеводного обмена у пациента ее можно будет применить затем в качестве классификатора соответствующей автоматизированной компьютерной системы диагностики.

## Список литературы

1. Колб В.Г. *Справочник по клинической химии* / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 366 с.
2. *Клиническая оценка лабораторных тестов* / Под ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 356 с.
3. *Сахарный диабет: Доклад исследовательской группы. сер. техн. докл. ВОЗ: Пер. с англ.* – М. Медицина, 1987. – 125 с.
4. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* – Geneva: WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999. – 59 p.
5. *Оценка результатов глюкозотолерантного теста по обобщенному критерию (Методические рекомендации. Составлены Ю.Г. Антомоновым, М.А. Базарновой, Д.Д. Дроздовым и др.).* – К.: Министерство здравоохранения УССР, 1984. – 17 с.
6. *Корн Г. Справочник по математике для научных работников и инженеров: Пер. с англ./ Г. Корн, Т. Корн.* – М.: Наука, 1968. – 720 с.
7. *Нейроинформатика* / А.Н. Горбань, В.Л. Дунин-Барковский, А.Н. Кирдин и др. – Новосибирск: Наука. Сибирское предприятие РАН, 1998. – 296 с.

Поступила в редколлегию 3.04.2015

**Рецензент:** д-р физ.-мат. наук, проф. С.В. Смеляков, Харьковский университет Воздушных Сил им. И. Кожедуба, Харьков.

## КОМП'ЮТЕРНА СИСТЕМА ОБРОБКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ НА БАЗІ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ

О.І. Соловйова

*Стаття присвячена розробці комп'ютерної системи на базі штучної нейронної мережі для обробки експериментальних клінічних даних. Вирішена задача класифікації стану об'єкту діагностики за допомогою обробки його клінічних даних методами штучного інтелекту на прикладі ранньої діагностики цукрового діабету 2 типу. Проведене обґрунтування вибору архітектури та алгоритму навчання штучної нейронної мережі для вирішення задачі класифікації. Для з'ясування статистичної достовірності отриманих відмінностей оцінок ймовірностей знайдені точні межі довірчих інтервалів для них з раніше встановленим рівнем достовірності.*

**Ключові слова:** комп'ютерна система, нейронна мережа, класифікація.

## STATISTICAL ANALYSIS OF EXPERIMENTAL DATA FOR COMPUTER SYSTEM OF EARLY DIAGNOSTICS

O.I. Solov'eva

*The article is devoted the statistical analysis of experimental clinical data for development of the computer system on the base of artificial neuron network for early diagnostics on the example of saccharine diabetes 2 types. Comparison of numerical descriptions (selective mean and empiric middle quadratic deviation) of the empiric distributing of glicemical values is conducted.*

**Keywords:** statistical treatment, interval estimations, neuron network.