

УДК 615.47:616-07

С.И. Лапта¹, О.И. Соловьева²¹ *Национальный технический университет «ХПИ», Харьков*² *Харьковский национальный университет Воздушных Сил, Харьков*

ИСКУССТВЕННАЯ НЕЙРОННАЯ СЕТЬ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Статья посвящена разработке компьютерной системы на базе искусственной нейронной сети для ранней диагностики сахарного диабета 2 типа путем обработки экспериментальных гликемических данных перорального теста толерантности к глюкозе. Решена задача классификации состояния объекта диагностики при обработке его клинических данных методами искусственного интеллекта. Проведено обоснование выбора архитектуры и алгоритма обучения искусственной нейронной сети для решения задачи классификации. Для выяснения статистической достоверности полученных отличий оценок вероятностей найдены точные границы доверительных интервалов для них с заранее установленным уровнем достоверности.

Ключевые слова: *нейронная сеть, классификация, данные перорального теста толерантности к глюкозе.*

Введение

Известно, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) широко распространенное эндокринное заболевание, сопровождающееся тяжелыми поздними смертельно опасными сосудистыми осложнениями, имеет очень длительный латентный период, так что его обнаруживают у пациента, как правило, поздно уже по проявлению сопутствующих осложнений [1]. При этом в последние десятилетия распространенность диагностированного СД2 (она по оценкам специалистов почти втрое меньше его общей распространенности) неуклонно возрастает, что получило название "неинфекционной эпидемии".

Известно также, что явный СД2 принципиально неизлечим и допускает лишь замещающую терапию сахароснижающими препаратами, которая компенсирует его и предотвращает развитие осложнений. Но на ранней латентной стадии СД2, названной нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), когда уже развиваются типичные осложнения диабета, он может и нормализоваться [1].

Поэтому актуальной задачей современной медицины является своевременная диагностика НТГ (ранняя диагностика СД2). Ее необходимо проводить в массовых обследованиях населения точными объективными автоматизированными методами, которых до последнего времени не было.

В настоящее время единственной достаточно эффективной диагностикой НТГ является субъективный экспертный анализ опытным эндокринологом количественных данных перорального теста (ПТТГ) пациента и качественных данных его анам-

неза. ПТТГ состоит в приеме 75 г глюкозы, растворенной в стакане воды, и измерении ее уровня в крови (гликемии) сразу и еще несколько раз спустя с интервалами в полчаса [2]. В связи с предположением о том, что диагноз НТГ эксперта-эндокринолога опирается в основном на данные ПТТГ, предпринимались многочисленные неудачные попытки введения по ним диагностических гликемических интервалов и параметров.

Представляло интерес с помощью искусственных нейронных сетей (ИНС), которые, как показала практика использования их во многих случаях, способны к выявлению скрытых закономерностей, проверить главное значение данных ПТТГ в экспертном диагнозе НТГ и в случае его подтверждения предложить новый объективный способ ранней диагностики СД2.

Анализ литературных источников. ИНС уже давно успешно применяются для диагностики сложных технических систем, а также в некоторых областях медицины. В многочисленных публикациях, отраженных в работе [3], приведены результаты анализа, проведенного с помощью ИНС различных медицинских данных для определения их диагностической ценности, веса признаков и симптомов в постановке диагноза, а также для выявления связи между признаками, симптомами и диагнозами. Однако возможность их применения для диагностики НТГ обсуждалась пока лишь в наших работах [4–6].

Цель работы. Цель работы состоит в построении ИНС и демонстрации ее эффективного применения для ранней диагностики латентного СД2 на

обширном клиническом материале с поставленным экспертным диагнозом состояния нейрогормонального механизма регуляции углеводного обмена у пациентов.

Материалы, методы и результаты исследования

Клинические материалы, использованные в работе – полученные в клинике Института проблем эндокринной патологии АМН Украины имени В.Я. Данилевского гликемические данные полного ПТТГ из 6 измерений (g_0 – в момент глюкозной нагрузки, g_{30} – спустя 30 мин, g_{60} – спустя 60 мин, g_{120} – спустя 120 мин, g_{180} – спустя 180 мин, g_{240} – спустя 240 мин) 185 пациентов с поставленными экспертными диагнозами: с НТГ – 87 и с НОРМОЙ – 98. Они наглядно графически представлены на рис. 1 точками в координатах время – гликемия, где с целью отдельного зрительного их восприятия точки, соответствующие диагнозу НОРМА, сдвинуты относительно реального момента времени их измерения несколько влево, а точки, соответствующие диагнозу НТГ – направо. По вертикальной оси отложено значение гликемии в мг% (количество глюкозы в мг на 100 мл крови).

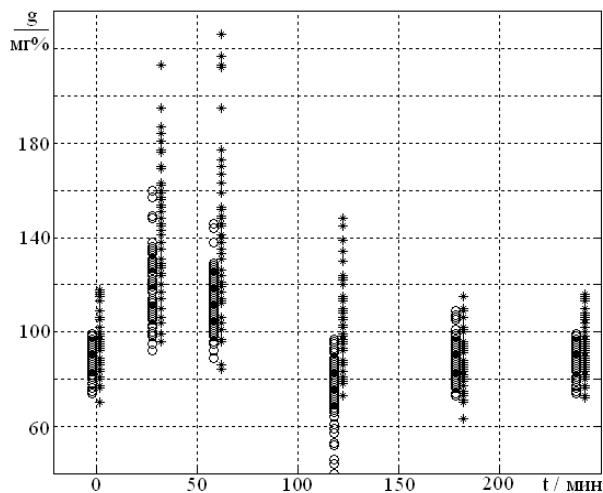


Рис. 1. Графическое представление данных ПТТГ 185 пациентов с экспертными диагнозами НОРМА (o) и НТГ (*).

Из этого графика понятны неудачи попыток установления альтернативных диагностических интервалов НТГ и НОРМЫ по значениям гликемии: реальные интервалы этих двух состояний (по экспертным диагнозам) во все моменты времени измерения гликемии перекрываются в большей или в меньшей степени. Очевидно, что наблюдаемое их наибольшее пересечение в нулевой момент и на 180, 240 минутах теста, означает наименьшую диагностическую информативность этих измерений в ди-

агностике НТГ. Очень важно, что это относится и к базальному (нулевому) значению гликемии g_0 , на которое обычно опирается каноническая диагностика НТГ, не вполне согласующаяся с экспертной диагностикой, как следует из вышеприведенного.

Медицинская задача ранней диагностики латентного СД2 у пациента по пяти – шести гликемическим данным, проведенного у него ПТТГ, до последнего времени решаемая интуитивно экспертом-эндокринологом, с технической точки зрения является задачей классификации состояния нейрогормонального механизма регуляции углеводного обмена у него на НОРМУ и НТГ. Разработанные для подобного анализа компьютерные экспертные системы в своей основе содержат решатель (классификатор), предназначенный непосредственно для решения задачи классификации.

В многочисленных публикациях, в частности, в работе [3], приведены результаты анализа, проведенного с помощью компьютерных экспертных систем с различными классификаторами. При этом по точности и скорости функционирования алгоритма классификации наиболее эффективными оказались классификаторы, основанные на ИНС.

Диагностика с помощью ИНС основывается на знаниях эксперта, заимствованных при "обучении" сети на примерах его работы. Поэтому при правильном учете диагностических факторов, используемых экспертом при вынесении своего решения, и при достаточно удачном подборе типа сети и алгоритма ее обучения она должна заведомо правильно классифицировать состояние нейрогормонального механизма регуляции углеводного обмена у пациента на НОРМУ и НТГ.

Как отмечено в наших предшествующих работах [4–6], для решения задач диагностики эндокринных патологий с перекрывающейся симптоматикой наиболее подходят многослойные ИНС с прямой передачей сигнала с заданными функциями активации и алгоритмом обучения, свободные от ограничений, свойственных другим типам ИНС.

Построенная нами для диагностической классификации гликемических данных ПТТГ ИНС, ее обучение и тестирование подробно описаны в наших работах [4–6]. Ее архитектура – традиционная: с прямым распространением сигнала и обратным распространением ошибки, с одним скрытым слоем из трех нейронов и с одним нейроном в выходном (конечном) слое. Функции активации для нейронов скрытого слоя взята в виде сигмоидальной гиперболической тангенциальной функции

$$f_c(s) = (e^s - e^{-s}) / (e^s + e^{-s}),$$

для нейрона выходного слоя – в виде линейной функции с ограничениями

$$f_{\text{л}}(s) = \left[(0, s \leq 0), (s, s \in (0, 1)), (1, s \geq 1) \right].$$

При этом выходной сигнал конечного нейрона может принимать лишь одно из двух значений: 0, что означает диагностический вывод НОРМА, или 1, что соответствует диагнозу НТГ.

Число циклов обучения взято равным 10. При этом параметр точности обучения (нормированная на объем выборки суммарная невязка выходных сигналов ИНС с известными ответами) принимает несущественно малое значение 10^{-5} .

Для обучения ИНС были использованы 90 примеров клинических данных ПТТГ с известными экспертными диагнозами: с НОРМОЙ – 50 примеров и с НТГ – 40 примеров. Остальные 95 примеров (48 с диагнозом НОРМА и 47 – с НТГ) были использованы как тестовые для выяснения эффективности нейросетевой ранней диагностики СД2.

При тестировании построенной ИНС оказалось, что она при распознавании 48 гликемических состояний с экспертным диагнозом НОРМА делает ошибку только в одном случае, классифицируя его как НТГ. При диагностике 47 тестовых примеров с экспертным диагнозом НТГ она 2 раза ошибочно классифицирует состояние пациента как НОРМУ.

Отсюда получаем относительные частоты w_N обнаружения НОРМЫ и $w_{\text{НТГ}}$ обнаружения НТГ (выборочные точечные оценки соответствующих вероятностей p_N и $p_{\text{НТГ}}$) при заданном экспертном диагнозе:

$$w_N = \frac{47}{48} = 97,9\%, \quad w_{\text{НТГ}} = \frac{45}{47} = 95,7\%. \quad (1)$$

При построении доверительных интервалов на уровне 99% для вероятностей обнаружения НОРМЫ и НТГ нейронной сетью

$$85,9\% < p_N^{0,99} < 100\%. \quad (2)$$

$$85,4\% < p_{\text{НТГ}}^{0,99} < 99,5\%. \quad (3)$$

по методике, подробно описанной в нашей работе [5], оказалось, что они практически содержат вероятность 100%.

Следовательно, построенная и обученная на примерах с гликемическими данными ПТТГ и с соответствующими экспертными диагнозами ИНС в дальнейшем позволяет проводить диагностику на новых тестовых примерах практически на том же уровне, что и сам эксперт.

Отсюда, в частности, следует, что эксперт-эндокринолог при вынесении своего диагностического заключения руководствуется в основном гликемическими данными ПТТГ пациента, возможно интуитивно, не отдавая себе отчета в этом. С другой стороны, можно сделать еще более важный вывод о том, что в гликемических данных ПТТГ, несмотря

на неэффективность их анализа на основе ранее предложенных объективных логических диагностических критериев Бодуэна-Франка, Бодуэна-Покровского, Рафальского [2], Антомонова [7], Тица [8], ВОЗ-85 [9] и ВОЗ-99 [10] вследствие отмеченного взаимопересечения интервалов их значений, отвечающих разным диагнозам: НОРМЫ и НТГ, в неявном виде присутствует скрытая диагностическая информация, которую эндокринологам на основе большого клинического опыта удается извлекать на интуитивном уровне. Поэтому целесообразным представляется поиск нового более эффективного объективного метода выявления латентной формы СД2 (НТГ) по данным ПТТГ, приближающегося по результативности к экспертной диагностике опытного эндокринолога.

С этой целью была проведена обработка гликемических данных ПТТГ всех имеющихся 185 пациентов по всем предложенным ранее диагностическим алгоритмам их анализа с нахождением значений соответствующих диагностических параметров: $k_{\text{Б-Ф}}$ Бодуэна-Франка, $k_{\text{Б-П}}$ Бодуэна-Покровского, $k_{\text{Р}}$ Рафальского, δ Антомонова, (g_0, g_{60}, g_{120}) Тица, (g_0, g_{120}) ВОЗ-85, g_0 ВОЗ-99 и критериев по ним. При этом оказалось, что гликемические состояния системы регуляции углеводного обмена с экспертным диагнозом НОРМА практически безошибочно выявляются каждым из известных логических критериев. Единственным критерием, который дает ошибку при диагностировании НОРМЫ, является критерий по параметру $k_{\text{Б-Ф}}$ Бодуэна-Франка, он три раза на 98 примерах диагностирует ее как НТГ.

При этом НТГ безошибочно не диагностирует ни один из предложенных ранее логических критериев. На 87 примерах с экспертным диагнозом НТГ они ошибочно определяют их как НОРМУ: критерии: по параметру Рафальского – 18 раз; по параметру Антомонова – 27 раз; по параметру Бодуэна-Франка – 34 раза; по параметрам Тица – 37 раз; по параметру Бодуэна-Покровского – 58 раз; по параметрам ВОЗ-85 – 59 раз и по параметру ВОЗ-99 – 63 раза. Т.е. наименьшей чувствительностью по выявлению НТГ обладает критерий ВОЗ-99, наибольшей – постгликемический коэффициент Рафальского, хотя и его нельзя признать удовлетворительным.

Однако, как оказалось, при анализе недостатков описанных выше известных критериев диагностики НТГ по гликемическим данным ПТТГ по аналогии с ними можно сформулировать новый более совершенный диагностический критерий, который естественно назвать интегральным логическим критерием (ИЛК). Это критерий имеет вид следующей

логической формулы алгебры высказываний (с альтернативными ИНС символами заключения):

$$p((k_1 < \alpha_1) \wedge (k_2 < \alpha_2) \wedge (k_3 < \alpha_3)) = \begin{cases} 1 & (\text{НОРМА}), \\ 0 & (\text{ПТГ}), \end{cases}$$

где $p(A)$ – значение истинности высказывания A , которое равно 1 или 0, что соответствует диагностическим выводам НОРМА и ПТГ; $A \wedge B$ – конъюнкция высказываний A и B ; $k_1 = g_0$, $k_2 = g_{\max} / g_0$ ($g_{\max} = \max(g_{30}, g_{60})$), $k_3 = g_{120} / g_0$ – диагностические параметры; $\alpha_1 = 100 \text{ мг\%}$, $\alpha_2 = 1,6$, $\alpha_3 = 1,04$ – установленные эмпирически их граничные значения.

По ИЛК вывод НОРМА принимается при выполнении (истинности) следующих трех условий: $g_0 < 100 \text{ мг\%}$; $g_{\max} / g_0 < 1,6$; $g_{120} / g_0 < 1,04$; в случае нарушения (ложности) хотя бы одного из них принимается вывод о ПТГ.

При этом было установлено, что гликемическое состояние системы регуляции углеводного обмена с экспертным диагнозом НОРМА практически безошибочно выявляется каждым из известных и предложенным новым способами. В частности, новый способ также, как и способ по критерию $k_{Б-Ф}$ Бодуэна-Франка, только три раза на 98 примерах с экспертной НОРМОЙ диагностирует ее как ПТГ.

Еще с лучшей точностью применение ИЛК позволяет распознать ПТГ: на 87 примерах с экспертным диагнозом ПТГ его алгоритм дает ошибочное заключение НОРМА только два раза. Оказалось, что все остальные, предложенные ранее, способы объективной диагностики ПТГ на этих 87 примерах дают ошибочный результат значительно чаще (табл. 1).

Таблица 1
Выявление экспертных диагнозов ПТГ 87 пациентов при численной обработке их гликемических данных ПТТГ разными объективными способами

№	Критерий	Параметры	Диагноз	
			ПТГ	НОРМА
1.	ИЛК	k_1, k_2, k_3	85	2
2.	Рафальского	k_p	69	18
3.	Антомонова	δ	60	27
4.	Бодуэна-Франка	$k_{Б-Ф}$	53	34
5.	Тица	$g_0, g_{60}, g_{90}, g_{120}$	50	37
6.	Бодуэна-Покровского	$k_{Б-П}$	29	58
7.	ВОЗ-85	g_0, g_{120}	28	59
8.	ВОЗ-99	g_0	24	63

Следовательно, новый метод обработки данных ПТТГ по значениям интегрального логического критерия значительно превосходит все известные подобные способы в чувствительности выявления ПТГ и в этом приближается к соответствующей экспертной диагностике.

Представляет интерес сопоставление работы нейросетевого классификатора (ИНС) и введенного ИЛК на всех 185 примерах гликемических данных ПТТГ с известными экспертными диагнозами. Оказалось, что несовпадения нейросетевого диагноза и диагноза по ИЛК с заведомо истинным экспертным диагнозом обычно не связаны между собой. Это означает, что совместное их использование в качестве интегрального классификатора повышает его чувствительность.

Исключение представляет лишь один пример, в котором ИНС и ИЛК одновременно диагностируют НОРМУ при экспертном ПТГ. Возможно, что этот результат указывает на необходимость проведения повторного экспертного диагноза данного пациента, поскольку хорошо обученная на экспертных диагнозах нейронная сеть, по-видимому, может выявлять случайные ошибки экспертной диагностики.

Выводы

Построенная и обученная на примерах с гликемическими данными ПТТГ и с соответствующими экспертными диагнозами ИНС в дальнейшем позволяет проводить диагностику на новых тестовых примерах практически на том же уровне, что и сам эксперт.

Из проведенного анализа также следует возможность разумной редукции ПТТГ: без снижения результативности диагностики ПТГ достаточно иметь его данные ПТТГ только на нулевой, 30, 60 (одно из этих значений g_{30} или g_{60} определяет величину g_{\max}) и на 120 минутах.

Выясненные диагностические возможности нейросетевого классификатора и ИЛК позволяют их раздельное и совместное использование в массовых скрининговых обследованиях населения на латентную форму СД2, в частности в составе соответствующей биотехнической системы.

Список литературы

1. *Endocrinology and metabolism / Editors: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman. – McGraw-Hill, INC., 1995. – 1940 p.*
2. Колб В.Г. *Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 366 с.*
3. *Нейроинформатика / А.Н. Горбань, В.Л. Дунин-Барковский, А.Н. Кирдин и др. – Новосибирск: Наука. Сибирское предприятие РАН, 1998. – 296 с.*

4. Лапта С.С. Нейросетевая обработка гликемических данных ПТТГ для повышения его диагностической эффективности / С.С. Лапта, О.И. Соловьева, С.И. Лапта // Системы обработки информации. – Х.: ХУПС, 2011. – Вып. 8 (98). – С. 259-262.

5. Соловьева О.И. Компьютерная система обработки экспериментальных данных на базе нейронной сети / О.И. Соловьева // Системы обработки информации. – Х.: ХУПС, 2015. – Вып. 5(130). – С. 148-151.

6. Соловьева О.И. Нейросетевая диагностика НТГ по данным ПТТГ пациента / О.И. Соловьева, С.И. Лапта, С.С. Лапта, О.А. Гончарова // Сборник научных трудов SWORLD. – 2015. – Вып. 1 (38), Том 25. – С. 88-91.

7. Оценка результатов глюкозотолерантного теста по обобщенному критерию: Методические рекомендации / Ю.Г. Антомонов, М.А. Базарнова, Д.Д. Дроздов и др. – К.: Минздрав УССР, 1984. – 17 с.

8. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 356 с.

9. Сахарный диабет: Доклад исследовательской группы // сер. техн. докл. ВОЗ: Пер. с англ. – М. Медицина, 1987. – 125 с.

10. 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.

Поступила в редколлегию 19.09.2016

Рецензент: д-р физ.-мат. наук, проф. О.Ю. Панченко, Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков.

ШТУЧНА НЕЙРОННА МЕРЕЖА ДЛЯ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

С.С. Лапта, О.І. Соловйова

Стаття присвячена розробці комп'ютерної системи на базі штучної нейронної мережі для ранньої діагностики цукрового діабету 2 типу шляхом обробки експериментальних глікемічних даних перорального тесту толерантності до глюкози. Вирішена задача класифікації стану об'єкту діагностики при обробці його клінічних даних методами штучного інтелекту. 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: нейронна мережа, класифікація, дані перорального тесту толерантності до глюкози.

ARTIFICIAL NEURAL NETWORK FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF TYPE 2 DIABETES

S.S. Lapta, O.I. Soloveva

The article is devoted to the development of computer systems based on artificial neural network for the early diagnosis of type 2 diabetes by treating the experimental data glycemic oral glucose tolerance test. The problem of classification status diagnostics object in the processing of its clinical data by methods of artificial intelligence. A rationale for the choice of architecture and learning algorithm of artificial neural network to solve the problem of classification. To determine the statistical significance of differences obtained estimates of the probabilities found the exact boundaries of the confidence intervals for them with a predetermined level of confidence.

Keywords: neural network, classification, oral tolerance test glucose data.