

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

О.И. Соловьёва

(Харьковский университет Воздушных Сил)

Предлагается метод автоматизированной объективной ранней диагностики СД2 обследуемого пациента на основе компьютерной модельной обработки данных его перорального теста толерантности к глюкозе с дифференцированием диагностируемых состояний при помощи нейронной сети, обученной на интуитивном экспертном анализе опытного эндокринолога.

компьютерная модельная диагностика, диабет, искусственная нейронная сеть

Введение. Сахарный диабет типа 2 (СД2), сопровождающийся смертельно опасными поздними сосудистыми и неврологическими осложнениями, представляет большую медико-социальную проблему, особенно для развитых стран, где его официальная распространенность (явная форма, не требующая специальной диагностики) достигает 6% населения [1]. При этом известно, что СД2, как правило, диагностируют поздно, когда уже есть осложнения, т.е. ему характерен длительный латентный трудно диагностируемый период, когда больной не подозревает о заболевании, но его осложнения уже развиваются. Соответственно, действительная распространенность СД2 может быть в 2 – 3 раза больше. В случае своевременной диагностики СД2 применение сахаропонижающей терапии может предотвратить его осложнения. Поэтому актуальной является разработка методов массовой скрининговой ранней диагностики СД2.

Постановка проблемы. Объективная диагностика СД2 проводится в настоящее время в основном по уровню гликемии в капиллярной крови натощак (базальное значение). При этом нормой считаются ее значения в пределах: 60 – 100 мг% (мг глюкозы на 100 мл), СД2 соответствуют ее значения, превышающие 140 мг% (по классификации ВОЗ 1985 г) [1]. Промежуточные значения гликемии 100 – 140 мг% относят к состоянию, называемому нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Для более надежной диагностики этого состояния проводят пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) и помимо базальной гликемии измеряют ее значение через два часа после глюкозной нагрузки. Однако НТГ является гетерогенным состоянием, которое в течение 7 лет равновероятно спонтанно нормализуется либо остается

тем же, либо переходит в СД2 [2]. Поэтому НТГ нельзя отождествлять с латентным СД2. Его диагностика в настоящее время проводится опытными эндокринологами на основе анализа всех данных ПТТГ (базального, через 30, 60, 120 и 180 минут нагрузки). На интуитивном уровне им удается выделить необходимую диагностическую информацию из этих данных, зависящих также от неподдающихся контролю энтеральных факторов [1]. Однако такая экспертная диагностика имеет субъективный характер и не пригодна для проведения массовых обследований населения, необходимых для предотвращения широко распространенных в настоящее время осложнений СД2.

Анализ литературы. В виде альтернативы экспертной диагностике СД2 были предложения по выделению диагностической информации из данных ПТТГ с помощью соответствующей математической модели динамики гликемии [2, 3], а также по выявлению латентного диабета с помощью искусственной нейронной сети (ИНС) [4]. Эти способы, обладающие объективностью и допускающие автоматизацию, как оказалось, имеют меньшую чувствительность выявления латентного диабета, чем экспертная диагностика: они составляют лишь 66 и 76,6% от нее соответственно. Предполагается, что совместное применение этих методов позволит получить объективные результаты по чувствительности близкие к экспертной диагностике.

Целью статьи является разработка метода автоматизированной объективной ранней диагностики СД2 обследуемого пациента на основе компьютерной модельной обработки его гликемических данных ПТТГ с дифференцированием диагностируемых состояний при помощи ИНС, обученной на интуитивном экспертном анализе опытного эндокринолога, а также выяснение эффективности нового метода.

Основная часть. В предыдущей работе автора [4] описана ИНС, обученная для выявления латентной формы СД2 по гликемическим данным ПТТГ на основе экспертной диагностики опытного эндокринолога. Такая низкая чувствительность, составляющая всего 76,6% от экспертного показателя обусловлена, по-видимому, использованием для ее обучения гликемических данных ПТТГ, на которые помимо диагностируемых нейрогормональных факторов регуляции углеводного обмена накладываются энтеральные помехи. Предложенная автором в работе [4] ИНС для выявления латентного СД2 по гликемическим данным ПТТГ, обученная по экспертной диагностике врача-эндокринолога имеет чувствительность 76,6% и специфичность – 83%.

Столь значительно меньшее значение чувствительности в выявлении латентного диабета, чем у врача, объясняется по-видимому тем, что при этом ИНС использует непосредственные гликемические данные ПТТГ с энтеральными "помехами", от которых врачу-эксперту удается интуитивно избавиться. До определенной степени аналогичный результат выделения нейрогормональной информации о имеющихся нарушениях в системе регуляции углеводного обмена из данных ПТТГ быть получен с помощью математической

модели динамики гликемии, предложенной в работе [2]. Однако эта модель имеет вид дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом, который для непосредственного анализа целесообразно перевести в интегральную форму. Кроме того, как оказалось, в ней использовано избыточное число параметров, которые при окончательной диагностике были объединены. Поэтому в работе автора была предложена новая модель динамики гликемии в виде обобщенного интегрального уравнения Вольтерра 2-го рода, которую можно рассматривать как модификацию модели [3]:

$$g(t) = g_b + (1 - \alpha)\varphi(t) - \beta \int_0^{t-\tau} [g(s) - g_b] ds, \quad t \geq 0; \quad (1)$$

$$g(t) = \varphi(t), \quad -\tau \leq t \leq 0, \quad (2)$$

где t – время в минутах; g_b – базальное значение гликемии; α – параметр быстрой инсулинозависимой утилизации глюкозы, обусловленной скоростью ее поступления в кровь; τ – время запаздывания в инсулиновой регуляции ($\tau \geq 1$), которая является главной в эндокринной регуляции гликемии; β – параметр ее интенсивности; $\varphi(t)$ – так называемая начальная функция, задание значений которой обеспечивает существование и единственность решения уравнения (1) [3]; $\varphi(t)$ – интегральная функция всасывания глюкозы в кишечнике:

$$\varphi(t) = \frac{D}{T - d/2 + 1/m} \begin{cases} 0, & t < 0; \\ t^2 / 2d, & 0 \leq t < d; \\ t - d/2, & d \leq t < T; \\ T - d/2 + [1 - \exp(-m(t - T))]/m, & t \geq T; \end{cases} \quad (3)$$

$D = 1500$ мг% – доза перорально принятой глюкозы, нормированная на 100 мл крови; $d = 5$ мин – время переходного процесса окончательного заполнения кишечного тракта раствором глюкозы и достижения интенсивностью ее всасывания в кровь максимально возможного значения, $T = 35$ мин – момент времени, начиная с которого интенсивность ее всасывания в кровь определяется невозполнимым остаточным ее количеством; $m = 0,1$ мин⁻¹ – параметр скорости переходного процесса.

Численный анализ модели (1) – (3) удобно провести специальным, специфическим для него методом [5], существенно использующим имеющееся в нем запаздывание, который позволяет устранить проблемы сходимости и устойчивости решения, характерные для численного нахождения решения динамических задач. Область непрерывного изменения аргумента при этом заменим дискретным множеством равноотстоящих точек (узлов) – сеткой с шагом 1 минута, на которой рассматриваются сеточные функции дискретного аргумента. Введя обозначение $y(t) = g(t) - g_b$ уравнение (1)

можно преобразовать к рекуррентной формуле

$$y(t+1) = y(t) + (1 - \alpha)[f(t+1) - f(t)] - \beta \int_{t-\tau}^{t-\tau+1} y(s) ds, \quad t = 0, 1, 2, \dots, \quad (4)$$

которую при замене переменной интегрирования удобно записать в виде:

$$y(t+1) = y(t) + (1 - \alpha)[f(t+1) - f(t)] - \beta \int_0^1 y(z + t - \tau) dz, \quad t = 0, 1, 2, \dots \quad (5)$$

Разностная схема (4) предусматривает знание значений искомой функции $y(t)$ всюду на отрезке $[t - \tau, t - \tau + 1]$. На первых шагах их берем из начального условия (2). В дальнейшем их находим приближенно, интерполируя по уже известным значениям функции $y(t)$, $y(t - 1)$, $y(t - 2)$, ... в узлах сетки. Для этого удобно воспользоваться формулой Ньютона, предназначенной для интерполирования в конце таблицы слева от точки $t + 1$.

Известно, что погрешность разностной вычислительной схемы можно понизить за счет сгущения сетки (уменьшения ее шага) и повышения степени интерполяционного полинома, который на единицу меньше числа узлов интерполяции. Традиционно для этого уменьшают шаг сетки. Однако он уже был ранее положен, равным единице. Поэтому для формулы (5) был выбран второй путь снижения погрешности вычислений.

Численный анализ модели (1) – (3) по формуле (5) проводился в системе инженерных расчетов MatLab 6.5. Окончательная погрешность вычислений оценивалась по точности асимптотического выхода уровня гликемии на базальное значение. Во всей серии численных экспериментов, проведенных в широких пределах изменения значений параметров модели, погрешность не превышала 1%.

Для индивидуализации модели динамики гликемии (1) – (3) по клиническим данным ПТТГ были использованы гликемические данные 324 пациентов (124 – с экспертным диагнозом НТГ и 200 – с НОРМОЙ), полученные в клинике Института эндокринной патологии АМН Украины. В табл. 1 в качестве примера приведено несколько различных типичных из них (результаты их компьютерной модельной обработки и диагнозы: 1 – согласно рекомендаций ВОЗ; 2 – полученные ИНС при обработке непосредственно значений ПТТГ; 3 – полученные ИНС при обработке значений параметров модели).

Числовые значения параметров α , β и τ находились в процессе численных модельных экспериментов в соответствии с клиническими гликемическими данными обследуемого пациента стандартными методами оптимизации, которые состоят в минимизации целевой функции

$$F(X) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |g(t_i, X) - g^*(t_i)|^2, \quad (6)$$

Таблица 1

Анализ гликемических данных ПТТГ 12 пациентов

| № п/п | Значения ПТТГ | | | | | Параметры модели | | | Диагноз | | |
|----------|---------------|----------|----------|-----------|-----------|------------------|---------|--------|---------|-----|-----|
| | g_0 | g_{30} | g_{60} | g_{120} | g_{180} | α | β | τ | 1 | 2 | 3 |
| 1. | 79 | 89 | 151 | 121 | 96 | 0,9579 | 2,17 | 1 | N | N | НТГ |
| 2. | 80 | 84 | 170 | 170 | 148 | 0,9305 | 5,89 | 11 | НТГ | НТГ | НТГ |
| 3. | 81 | 88 | 124 | 124 | 92 | 0,9645 | 2,06 | 39 | N | НТГ | НТГ |
| 4. | 83 | 92 | 148 | 124 | 114 | 0,9455 | 2,21 | 43 | N | НТГ | НТГ |
| 5. | 67 | 92 | 163 | 195 | 110 | 0,9214 | 0,55 | 60 | N | НТГ | НТГ |
| 6. | 68 | 97 | 157 | 120 | 99 | 0,9433 | 1,64 | 52 | N | НТГ | НТГ |
| 7. | 74 | 77 | 127 | 124 | 122 | 0,9368 | 1,42 | 48 | N | N | НТГ |
| 8. | 75 | 88 | 141 | 131 | 106 | 0,9425 | 0,80 | 60 | N | N | НТГ |
| 9. | 78 | 88 | 127 | 113 | 99 | 0,9190 | 4,21 | 1 | N | N | НТГ |
| 10. | 79 | 89 | 151 | 121 | 96 | 0,9579 | 2,17 | 1 | N | N | N |
| 11. | 80 | 84 | 170 | 170 | 148 | 0,9305 | 5,89 | 11 | НТГ | НТГ | НТГ |
| 12. | 81 | 88 | 124 | 124 | 92 | 0,9645 | 2,06 | 39 | N | НТГ | N |

где $X = (\alpha, \beta, \tau)$ – вектор параметров; $N = 5$ – число проведенных измерений гликемии; $g^*(t_i)$ – клиническое значение уровня гликемии, измеренное в момент t_i ; $g(t_i, X)$ – значение функции $g(t)$ (1), принимаемое в момент t_i .

По гликемическим данным ПТТГ пациента в результате компьютерной модельной обработки находятся значения его диагностических параметров g_b, α, β, τ (табл. 1). Для объективности разбиения пространства значений параметров и дифференцирования диагностируемых состояний пациентов на НОРМУ и НТГ применена нейронная сеть. Она обучена по значениям параметров g_b, α, β и τ 60 и 100 пациентов с экспертным диагнозом НТГ и НОРМА соответственно. Обученная таким образом нейронная сеть применена для автоматизированной диагностики тестового множества из 64 пациентов с НТГ, типичные результаты которой приведены также в табл. 1.

Результаты сравнения чувствительности системы диагностики СД2 согласно рекомендациям ВОЗ и диагностики на основе разработанной ИНС для 64 пациентов с врачебным диагнозом – НТГ приведены в табл. 2.

Таблица 2

Распределение численности диагнозов 64 пациентов с врачебным диагнозом НТГ

| Системы диагностики | ИНС | | | Σ |
|------------------------|---------|-------|-----|----------|
| | Диагноз | Норма | НТГ | |
| ВОЗ, 1985 г. | Норма | 4 | 38 | 42 |
| | НТГ | 0 | 22 | 22 |
| Σ | | 4 | 60 | 64 |

Как следует из табл. 2, чувствительность обнаружения НТГ в группе из 64 пациентов составляет

$$w_{\text{ВОЗ}} = \frac{22}{64} \approx 0,344 = 34,4\% \text{ и } w_{\text{ИНС}} = \frac{60}{64} \approx 0,937 = 93,7\% \quad (7)$$

по системе диагностике, основанной на рекомендациях ВОЗ 1985 г, и с помощью ИНС, соответственно, т.е. чувствительность системы ранней диагностики СД2 ВОЗ составляет 34,4%, а у диагностики с ИНС – 93,7%.

Найдены точные границы 95% доверительного интервала для вероятности p обнаружения НТГ (нижняя p_n и верхняя p_v границы) $p_n < p < p_v$ для обеих систем диагностики:

$$22,1\% < p_{\text{ВОЗ}} < 49,9\%; \quad 84,8\% < p_{\text{ИНС}} < 98,2\%. \quad (8)$$

Поскольку доверительные интервалы (8) для точечных оценок (7) не пересекаются, можно сделать вывод о статистической достоверности полученных результатов.

Выводы. Как и следовало ожидать, совместное применение компьютерной модельной обработки гликемических данных ПТТГ с последующей обработкой полученных диагностических параметров ИНС позволило повысить чувствительность ранней диагностики СД2. Объединение такого программного модуля с современным глюкометром, являющимся периферийным компьютерным устройством, в перспективе позволит создать соответствующую биотехническую систему диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. *Диабетология*. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. Лапта С.И., Лапта С.С. *Компьютерная ранняя диагностика сахарного диабета методами математического моделирования // АСУ и приборы автоматики*. – 2004. – Вып. 128. – С. 52 – 61.
3. Соловьёва О.И., Лапта С.И. *Простая математическая модель ПТТГ для ранней диагностики сахарного диабета типа 2 // Системы обробки інформації*. – Х.: ХВУ. – 2004. – Вып. 11 (39). – С. 180 – 184.
4. Соловьёва О.И. *Возможность проведения эффективной ранней диагностики сахарного диабета типа 2 с помощью искусственных нейронных сетей // Системы обробки інформації*. – Х.: ХВУ. – 2004. – Вып. 12 (40). – С. 212 – 217.
5. Лапта С.И. *Функционально-феноменологический подход к математическому моделированию обменных процессов гомеостатических систем // Системы обробки інформації*. – Х.: ХВУ. – 2004. – Вып. 9. – С. 85 – 89.

Поступила 15.05.2005

Рецензент: доктор физико-математических наук, профессор А.Г. Нерух,
Харьковский национальный университет радиоэлектроники.