

Установили прямую умеренную корреляцию повышенного уровня ОП sFas/Apo (CD-95)-антигена с клинической стадией ВИЧ-инфекции (категории А, В, С по CDC) ($R = 0,38$, $p = 0,005$), что может свидетельствовать о роли sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в развитии клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

Выводы

1. При ВИЧ-инфекции выявляются более высокие уровни и чаще определяются повышенные уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови в сравнении с практически здоровыми донорами, что указывает на участие sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в патогенезе СПИД.

2. У пациентов в стадии СПИД как клинической, так и иммунологической выявляются более высокие средние уровни ОП и чаще определяются повышенные уровни ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови, чем у пациентов без клинических проявлений СПИДа и выраженной иммунологической супрессии. Полученные результаты дают основание для использования данного показателя в качестве лабораторного критерия при оценке степени иммуносупрессии (диагностика СПИДа).

3. Полученные данные дают основание для использования выявления повышенного уровня (выше порогового значения) sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови в качестве дополнительного лабораторного критерия для выделения группы пациентов, нуждающихся в начале антиретровирусной терапии (пациенты с умеренным и выраженным иммунодефицитом), а в случае невозможности определения уровня CD4+Т-лимфоцитов в крови — в качестве основного критерия, что в совокупности позволяет повысить эффективность лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новиков, В. В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В. В. Новиков, А. Ю. Барышников, А. В. Караулов // Иммунология. — 2007. — № 4. — С. 249–253.
2. Gougeon, M.-L. New insights on the role of apoptosis and autophagy in HIV pathogenesis Apoptosis / M.-L. Gougeon, A. M. Piacentini // Springer Science+Business Media. — 2009. — № 14. — С. 501–508.
3. Proussakova, O. V. Oligomerization of soluble Fas antigen induces its cytotoxicity / O. V. Proussakova, N. A. Rabaya, A. B. Moshnikova // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 36236–36241.
4. Жукова, О. Б. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза / О. Б. Жукова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — № 4. — С. 112–120.
5. Барышников, А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. — М.: Эдиториал УРСС, 2002. — 320 с.
6. Бойчук, С. В. FAS-рецептор и его роль при atopических заболеваниях / С. В. Бойчук, И. Г. Мустафин // Иммунология 2001. — № 3. — С. 24–28.
7. Almonti, J. B. Mechanisms of CD4+T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS / J. B. Almonti, T. B. Ball, K. R. Fowke // J. of General Virol. — 2003. — Vol. 84, № 5. — P. 1649–1661.
8. Naoki, H. Membrane and Soluble Forms of Fas (CD95) and Fas Ligand in Peripheral Blood Mononuclear Cells and in Plasma from Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons / H. Naoki // The Journal of Infectious Diseases. — 1998. — № 178. — P. 1030–1039.
9. Jiang, J. D. Concentrations of soluble CD95 and CD8 antigens in the plasma and levels of CD8+CD38+, and CD4+CD95+ T cells markers for HIV-1 infection and clinical status/ J. D. Jiang [et al.] // J. Clin Immunol. — 1997. — Vol. 17. — P. 185–192.
10. Christian, M. Soluble Fas in Serum of Patients with HIV/AIDS / M. Christian // Clinical Chemistry. — 2000. — № 11. — P.1863–1864.
11. Cossarizza, A. Apoptosis and HIV infection: about molecules and genes / A. Cossarizza // Curr. Pharm. Des. — 2008. — Vol. 14, № 3. — P. 237–244.
12. Soluble Fas and Fas ligand in HIV/HCV coinfecting patients and impact of HCV therapy / M. Guzmán-Fulgencio [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2011. — P. 1215–1217.
13. Вербов, В. Н. Принципы твердофазного иммуноферментного анализа. Твердофазный иммуноферментный анализ сб. науч. тр. / В. Н. Вербов. — Л.: Изд. ин-та им. Пастера, 1988. — С. 160.
14. Белозеров, Е. С. ВИЧ-инфекция / Е. С. Белозеров, Е. И. Змушко. — 2-е изд., перераб. — СПб.: Питер, 2003. — 368 с.
15. Иммуноферментный диагностический набор для определения растворимого Fas/Apo (CD-95)-антигена в сыворотке крови / Н. В. Москалёва [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология — 2011. — № 1. — С. 14–25.

Поступила 02.11.2011

УДК 616.12-005.4-071-074:616.151]:681.3

ОЦЕНКА БИОЭЛЕКТРЕТНЫХ СВОЙСТВ КРОВИ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИБС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОСЕТЕВОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Н. В. Николаева

Гомельский государственный медицинский университет

Метод анализа нейронных сетей представляет изменения биоэлектрических свойств крови и сердечно-сосудистой системы в виде ранжированных признаков для оценки вероятности наличия ИБС и верификации функционального класса стабильной стенокардии напряжения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, биоэлектрические свойства крови, нейросетевое моделирование.

EVALUATION OF BIOELEKTRET BLOOD PROPERTIES, CLINICAL LABORATORY AND FUNCTIONAL INDICATORS FOR CHD DIAGNOSIS WITH THE USE OF NEURAL NETWORK MODELING

N. V. Nikolayeva

Gomel State Medical University

The method of analysis of neural networks offers changes in bioelectret properties of blood and cardiovascular system in the form of attributes ranged to evaluate the probability of CHD, and verification of the functional class of stable angina.

Key words: coronary heart disease, bioelectret properties of blood, neural network modeling.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, и, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — наиболее частая причина смерти мужчин старше 45 лет и женщин старше 65 лет во многих странах Европы, в том числе и в России. Глобальный характер проблемы ИБС обусловлен ее значительной распространенностью и высокой смертностью больных, у которых это заболевание развилось [1].

По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения является первым симптомом ИБС у 40,7 % мужчин и у 56,5 % женщин. Распространенность стенокардии значительно повышается с возрастом. Так, в возрастной группе 45–54 лет стенокардия напряжения наблюдается у 2–5 % мужчин и 0,5–1 % женщин, в возрастной группе 65–74 лет — соответственно, у 11–20 и 10–14 %, у лиц старше 75 лет частота встречаемости стенокардии не зависит от пола и составляет примерно 20 %. При этом в популяции только около 40–50 % всех больных со стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60 % случаев заболевание остается нераспознанным (И. И. Князькова, А. Б. Тверетин, А. И. Цыганков, 2006).

Как показало международное исследование ATP-Survey (Angina Treatment Patterns), среди обследованных лиц преобладали пациенты с ССН ФК-II и ФК-III. Таким образом, ССН как первая манифестация ИБС встречается почти у 50 % обследуемых лиц. Поэтому ранняя диагностика ИБС — важная клиническая проблема, где доклиническое выявление ишемии у пациентов с бессимптомным, скрытым течением ИБС может принести ощутимую пользу, так как у значительного числа пациентов, страдающих ИБС, даже при углубленном опросе не удается выявить специфических субъективных признаков (приступов стенокардии) или они носят атипичный характер [3, 4].

ИБС диагностируется на основании комплексной оценки типичных жалоб, анамнестических сведений, лабораторных исследований, данных электрокардиографии (ЭКГ) и трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ), холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ и нагрузочных проб (велозерометрии ВЭП) [5].

Нагрузочные, или стресс-тесты, являются самым ценным неинвазивным методом диагностики ИБС. ВЭП является одним из вариантов пробы с физической нагрузкой для выявления ИБС. Диагностическая ценность ВЭП составляет 85 % при высокой специфичности. Помимо ВЭП для выявления ИБС используется физическая нагрузка на тредмиле, проба Мастера, степ-тест, ненормированная физиче-

ская нагрузка в виде подъема по лестнице, приседаний, бега, ходьбы и др. При этом чувствительность нагрузочного тестирования с электрокардиографическим контролем, с верифицированной по данным коронарографии ИБС колеблется от 65 до 75 %. По сводным данным мета-анализа результатов 150 исследований (R. Gianrossi и соавт., 2004), при использовании в качестве критерия депрессию сегмента ST > 1 мм ее чувствительность составляет в среднем 68 %. При трехсосудистом поражении чувствительность нагрузочной пробы значительно выше, чем при однососудистом. Ее специфичность среди лиц, у которых ИБС отсутствует, находится примерно в тех же пределах (70–80 %). При оценке вероятности наличия ИБС в случаях положительного результата теста необходимо учитывать характер клинических проявлений заболевания. Так, у больных с типичными приступами стенокардии она составляет 98 %, при атипичной боли в грудной клетке — 88 %, при неангинозном характере боли — 44 % и при отсутствии болевого синдрома — 33 % [6].

При сомнении в истинности отрицательного результата электрокардиографического теста с физической нагрузкой, а также при его неинформативности возможно проведение чреспищеводной электрокардиостимуляции и дипиридамоловой пробы с электрокардиографическим либо скинтиграфическим контролем. При использовании для выявления очагов ишемии скинтиграфии миокарда чувствительность и специфичность всех нагрузочных тестов повышается до 80–90 %. Изменения при скинтиграфии с ^{99m}Tc при стенокардии обычно отсутствуют. Однако в случаях ее тяжелого течения и дестабилизации могут появляться мелкие очаги накопления нуклида, возможно обусловленные необратимым ишемическим повреждением отдельных групп клеток [7].

Недостатком нагрузочной эхокардиографии является ухудшение качества эхо-изображения полости левого желудочка при нагрузке из-за тахипноэ и тахикардии, что значительно ограничивает ее применение. Этого недостатка лишена нагрузочная радионуклидная вентрикулография, чувствительность и специфичность которой достигают 95 % [5].

Холтеровское мониторирование ЭКГ используется вместе или отдельно от других методов для общей диагностики ИБС, а также выявления транзиторной ишемии миокарда. Метод позволяет обнаружить преходящую ишемию миокарда в условиях обычной жизни, а также диагностировать различные нарушения ритма и определять их связь с ишемией, что важно для выбора лечения [8].

Таким образом, выбор конкретной диагностической методики определяется клинической симптоматикой (или ее отсутствием), целями исследования, показаниями и противопоказаниями, преимуществами и ограничениями, зависящими от информативности метода и объективного состояния больного. Чрезвычайно важно учитывать экономическую сторону исследования, сопоставляя его проведение с адекватностью и информативностью, объективной ценностью, что характеризуется его чувствительностью и специфичностью.

Поэтому наряду со стандартными методами диагностики ИБС [3] является актуальным совершенствование необходимых методов оценки вероятности наличия ИБС на базе определения прогностических показателей [2]. До настоящего времени отсутствуют модели для математической оценки вероятности как наличия ИБС, так и верификации определенного функционального класса стабильной стенокардии напряжения при различных сочетаниях результатов лабораторно-инструментальных методов исследования и биоэлектрических свойств крови.

Патогенез ИБС представляет собой каскад множественных нарушений, где изменения гемореологии играют важную роль, лежат в основе развития ишемии миокарда и определяют тяжесть течения заболевания [9]. Состав и структура крови являются чувствительным индикатором функционального состояния организма. Так как кровь человека представляет пространственную структуру, содержащую жидкокристаллические термотропные соединения и белково-полисахаридные комплексы, то при проведении термостимулированной деполяризации в электрически нейтральной крови происходит высвобождение носителей заряда, что обуславливает возникновение термостимулированных токов [10]. По анализу термостимулированных токов установлено, что кровь человека проявляет электретный эффект, обусловленный координационной природой надмолекулярной структуры ее компонентов [11]. Характеристическим параметром оценки биоэлектрических свойств крови является величина остаточного заряда, которая пропорциональна содержанию в крови надмолекулярных структур. Изменение биоэлектрических свойств крови можно рассматривать как неспецифический маркер степени патологических изменений сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, изучение у пациентов с ИБС значений различных лабораторно-инструментальных показателей в сочетании с оценкой биоэлектрических свойств крови может улучшить диагностику, а также помочь разработать схемы определения пациентов в однородные по прогнозу течения заболевания группы.

Цель

Оценка значимости биоэлектрических свойств крови, клинико-лабораторных и функциональных показателей для диагностики ИБС с использованием нейросетевого моделирования.

Материалы и методы исследования

Для построения математической модели оценки вероятности наличия ИБС и верификации функционального класса стабильной стенокардии напряжения была проведена выборка из 99 человек, которых разделили на 2 группы (обучающая и тестовая). Обучающая группа включала 75 пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения (СН) функционального класса (ФК) I-III, с различной выраженностью сердечной недостаточности (по классификации NYHA ФК I-II) [7]. Средний возраст пациентов этой группы составил $53,1 \pm 5,4$ года. Тестовая группа для проверки результатов расчета (группа сравнения) состояла из 24 практически здоровых человек, соответствующих по половым и возрастным характеристикам обследуемым пациентам с ИБС, с нормальным уровнем артериального давления, отсутствием болезней системы кровообращения. Средний возраст пациентов данной группы составил $48,45 \pm 6,50$ года.

Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями Республики Беларусь, Европейского общества кардиологов (ESC). Все пациенты имели положительный результат велоэргометрической пробы, у всех регистрировались признаки ишемии во время приступа стенокардии, имеющие объективные изменения сегмента ST на ЭКГ во время холтеровского мониторинга [5].

Все пациенты в зависимости от ФК СН по классификации Канадского общества кардиологов были распределены на 3 подгруппы: ФК-I, ФК-II, ФК-III. В каждую из них включили по 25 (33,3 %) пациентов. Учитывая тяжесть основного заболевания, пациенты с ФК-IV СН не были включены в исследование [7].

Всем обследуемым проводили забор крови для лабораторных исследований на следующее утро после госпитализации, натощак (в день госпитализации они имели легкий ужин). Забиралась она из вены локтевого сгиба, в положении больного лежа или сидя, в две пробирки. Анализировались показатели липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛПВП (липопротеиды высокой плотности), ХС-ЛПНП (липопротеиды низкой плотности), ТГ (триглицериды), индекс атерогенности) уровня маркеров острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, альбумины, лейкоциты) и оценкой биоэлектрических свойств крови.

Для оценки биоэлектрических свойств крови (криоконсервированные пробы) был использо-

ван метод электротно-термического анализа на базе измерительного комплекса (АБС-1), разработанного в ИММС им. В. А. Белого НАН Беларуси. В результате анализа проводилась запись спектров термостимулированных токов. Полученные спектры подвергали математической обработке путем цифровой фильтрации и интегрирования средствами OriginLab 7.0. В качестве критерия оценки биоэлектротно-термических свойств крови использовался показатель величины остаточного заряда электрета (согласно ГОСТ 25209-82).

Пациентам всех групп было проведено 24-часовое холтеровское мониторирование с использованием кардиорегалятора «Oxford Medilog FD-5 и AR-12» с трехканальной записью ЭКГ (отведения V4, V5, V6), однократно, в первые 3 суток по стандартной методике с соблюдением алгоритмических стандартов и рекомендаций рабочей группы Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [Heart rate variability, 1996]. Полученные данные интерпретировали в целом за сутки [8].

Всем пациентам проводили трансторакальную Эхо-КГ с использованием ультразвукового сканера (Vivid 7 Pro GE, США) и Допплеровского датчика 2,5/3,5 МГц по стандартному протоколу в В-режиме и М-режиме из парастернального и верхушечного доступов. Для получения структурной характеристики сердца оценивали следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический (КДД) и конечный систолический (КСД) диаметры полости ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки ЛЖ (ТМЖПд/с) в диастолу и систолу, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖд/с) в диастолу и систолу. Фракцию выброса (ФВ ЛЖ, %) рассчитывали по методу Симпсона. Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТС). Для расчета ИММЛЖ сначала определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux и N. Reichek, затем полученные значения ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела (S, м²). Проводился расчет индекса локальной сократимости (ИЛС) с использованием 16-сегментной модели ЛЖ, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии [12].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ «Statistica», 6.1 (StatSoft, США) для медико-биологических исследований [13]. Метод анализа нейронных сетей проводили с использованием соответствующего модуля Automated Neural Networks, входящего в состав пакета прикладного программного обеспечения «Statistica», 6.1 [14]. На основе данных выборки были обу-

чены различные архитектуры искусственных нейронных сетей. По результатам обучения отобраны архитектуры с наилучшими показателями чувствительности и специфичности, а также с наибольшей долей корректно принятых решений. Под корректно принятым решением подразумевается соответствие отклика сети целевому сигналу, под некорректно принятым решением — несоответствие. В качестве архитектуры нейронных сетей по результатам отбора использовали многослойный персептрон (MLP). Оценка ошибки обучения для коррекции аргументов функций производилась расчетом кросс-энтропии (Cross Entropy). Анализ чувствительности и специфичности проводили с использованием метода сравнения ROC-кривых, отражающих качество классификации случаев с использованием различных архитектур нейросетей: проводился анализ различий площади под кривой AUC (Area Under Curve). На основе проведенных расчетов с использованием среды разработки Nokia QT Creator 1.3.1 разработано программное обеспечение для диагностики и верификации исходов [15].

Достоверность различий была принята при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В основе моделирования для оценки вероятности наличия ИБС и верификации функционального класса стабильной стенокардии напряжения был выбран метод нейросетевого моделирования. Исходная редукция элементов проводилась с использованием стандартных статистических методов. Для выделения значимых признаков из совокупности данных результатов обследования пациентов был проведен анализ различий между клиническими группами. По показателям СРБ ($Z = 5,02$; $p < 0,001$), ТЗСЛЖс ($Z = -5,50$; $p < 0,001$), ТМЖПс ($Z = -4,79$; $p < 0,001$), ИЛС ($Z = 3,47$; $p < 0,001$), ФВ ЛЖ ($Z = -7,62$; $p < 0,001$), амплитуды депрессии сегмента ST ($Z = -3,11$; $p = 0,002$) и величины остаточного заряда ($Z = 4,97$; $p < 0,001$) были выявлены статистически значимые различия. Выборочная совокупность случайным образом была разделена на обучающую (80 % случаев) и тестовую (20 %). На основе данных выборки были обучены 2000 различных архитектур искусственных нейронных сетей. По результатам обучения была выбрана архитектура нейронной сети с наилучшими показателями чувствительности и специфичности. Структура нейронной сети для оценки вероятности наличия ИБС представлена в таблице 1.

На основании выполненных расчетов была разработана модель для классификации случаев возникновения ИБС с использованием искусственных нейронных сетей. Архитектура искусственной нейронной сети для оценки вероятности наличия ИБС представлена на рисунке 1.

Таблица 1 — Структура нейронной сети для оценки вероятности наличия ИБС

Имя сети	Доля корректно принятых решений в обучающей выборке	Доля корректно принятых решений в тестовой выборке	Алгоритм обучения	Функция оценки ошибки	Функция активации скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
MLP 7-4-2	96,756	95,473	BFGS 59	Entropy	Tanh	Softmax

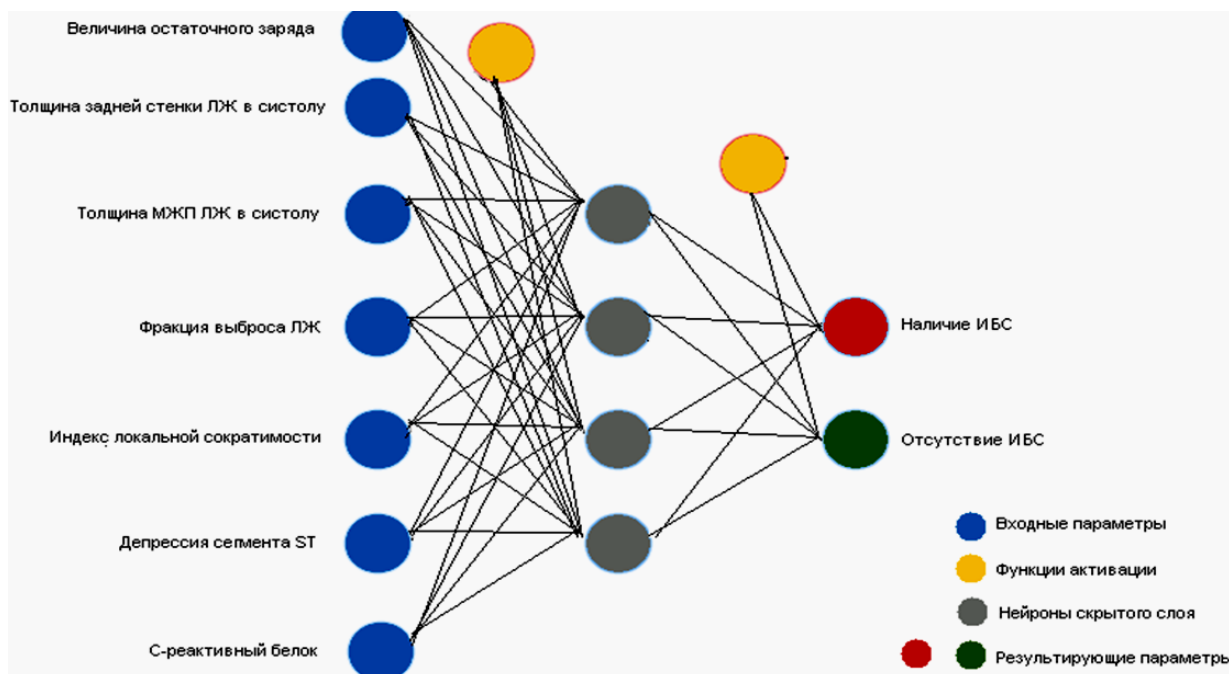


Рисунок 1 — Архитектура нейронной сети для оценки вероятности наличия ИБС

Возбуждение нейронов входного слоя осуществляется в результате получения информации о значениях входных параметров: СРБ, ТЗСЛЖс, ТМЖПс, ИЛС, ФВ ЛЖ, амплитуде депрессии сегмента ST и величине оста-

точного заряда крови. При передаче сигнала нейронам последующего слоя происходит его модификация с учетом значений синаптических весов и аргументов функций активации (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика функциональных взаимосвязей нейронной сети для классификации случаев возникновения ИБС

Компонент нейронной сети	Синаптические веса связанных нейронов скрытого слоя				Результирующие параметры	
	нейрон № 1	нейрон № 2	нейрон № 3	нейрон № 4	Наличие ИБС	Отсутствие ИБС
Величина остаточного заряда, 10–11 Кл	6,383	16,414	-1,927	1,946	—	—
ТЗСЛЖс, мм	-1,389	-2,995	0,435	0,726	—	—
ТМЖПс, мм	-0,704	0,065	4,441	-39,081	—	—
ФВ ЛЖ, %	0,234	-0,207	0,123	-0,552	—	—
ИЛС	-10,026	-7,849	-4,794	7,579	—	—
Амплитуда депрессии сегмента ST, мм	-1,262	0,751	18,751	-1,282	—	—
СРБ, мг/л	-1,460	0,263	2,056	-2,321	—	—
Нейрон функции активации скрытого слоя	6,149	6,471	6,302	-5,733	—	—
Нейрон функции активации результирующих параметров	—	—	—	—	-1,266	1,395
Отсутствие ИБС	2,097	-5,072	-2,091	5,071	—	—
Наличие ИБС	-10,165	-10,134	10,167	10,135	—	—

Произведена оценка чувствительности и специфичности разработанной нейросетевой модели. ROC-кривая показывает зависимость количества истинно положительных случаев ИБС от количества ложноотрицательных. Качество этой модели, согласно экспертной шка-

ле для значений AUC, может оцениваться как отличное ($AUC = 0,974$). Это свидетельствует о том, что полученная модель обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться для оценки вероятности наличия или отсутствия ИБС (рисунок 2).

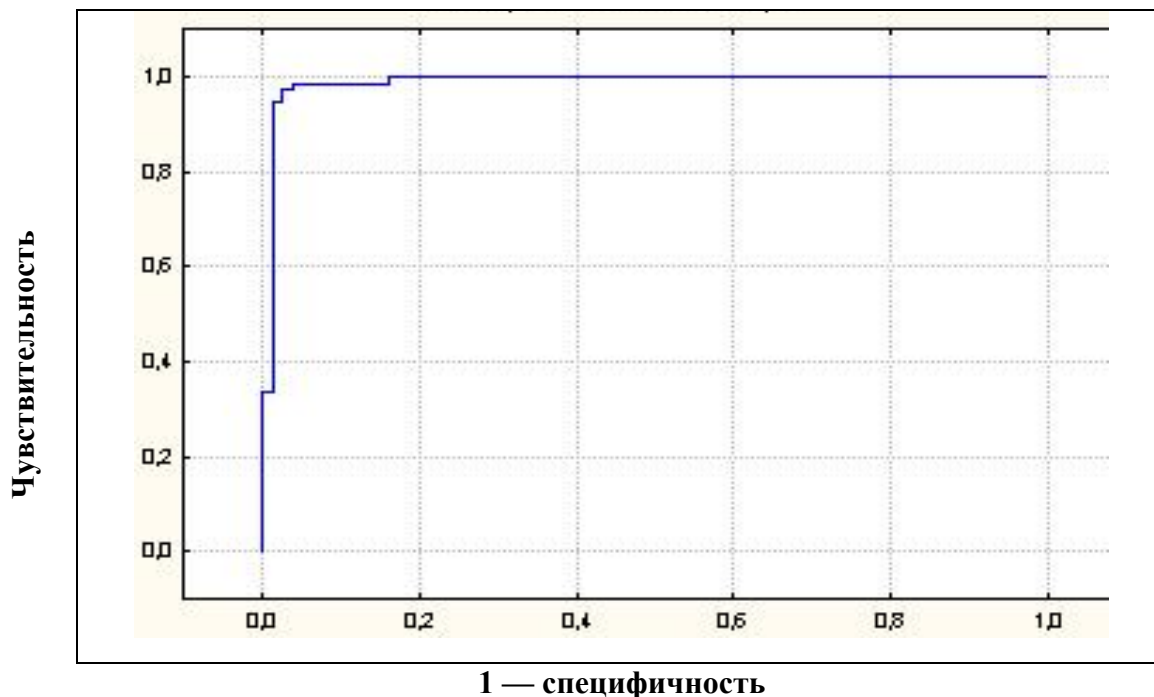


Рисунок 2 — Результаты ROC-анализа для модели классификации случаев возникновения ИБС с использованием искусственных нейронных сетей

Для выделения значимых признаков из совокупности данных результатов обследования пациентов был проведен анализ различий в группе (ИБС) пациентов с различными ФК ССН. По показателям ФВ ЛЖ ($N = 28,36$; $p < 0,001$), амплитуде депрессии сегмента ST ($N = 16,27$; $p < 0,001$) и величине остаточного заряда крови ($N = 26,96$; $p < 0,001$) были выявлены статистически значимые различия. Выборочная совокупность случайным образом была разделена на обучающую (80 % случаев) и тес-

товую (20 %) выборки. На основе данных выборки были обучены 2500 различных архитектур искусственных нейронных сетей. По результатам обучения была выбрана архитектура нейронной сети с наилучшими показателями корректно принятых решений по результатам расчета значения оптимального байесовского классификатора. Структура нейронной сети для оценки вероятности наличия определенного функционального класса стабильной стенокардии напряжения представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Структура нейронной сети для оценки вероятности наличия определенного функционального класса стабильной стенокардии напряжения

Имя сети	Доля корректно принятых решений в обучающей выборке	Доля корректно принятых решений в тестовой выборке	Алгоритм обучения	Функция оценки ошибки	Функция активации скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
MLP 3-6-3	91,666	93,333	BFGS 80	Entropy	Logistic	Softmax

Архитектура искусственной нейронной сети для оценки вероятности наличия определенного

функционального класса стабильной стенокардии напряжения представлена на рисунке 3.

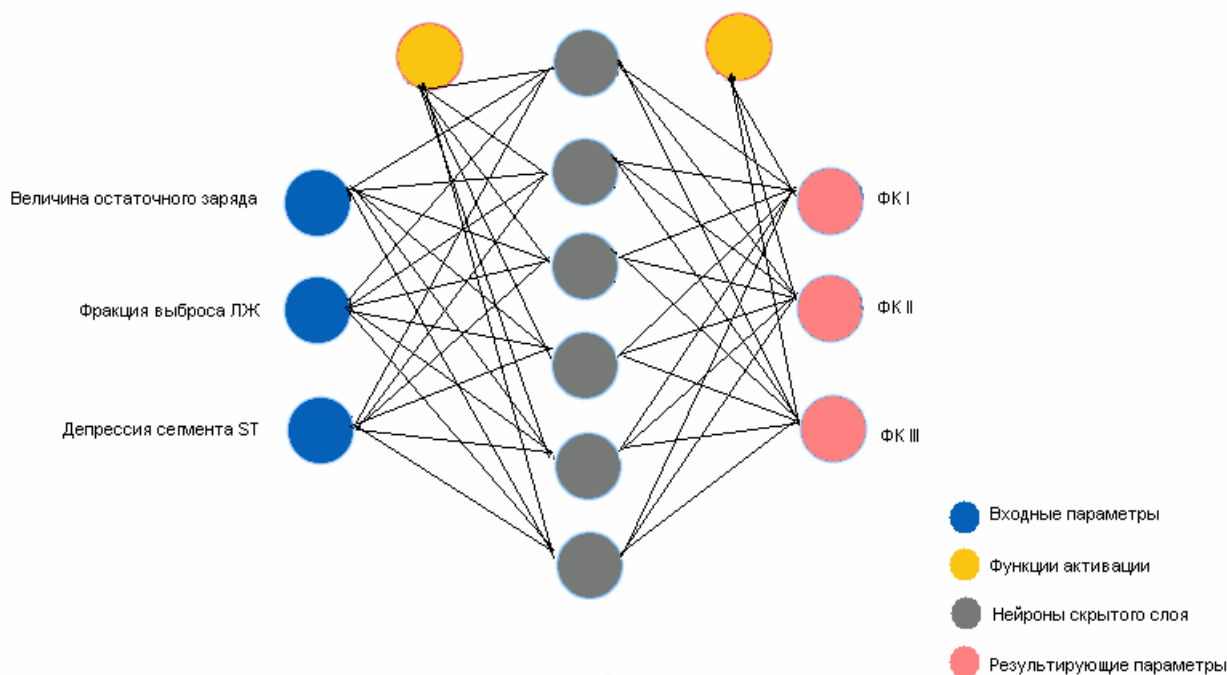


Рисунок 3 — Архитектура нейронной сети для оценки вероятности наличия определенного функционального класса стабильной стенокардии напряжения у пациентов группы (ИБС)

В качестве сигналов для нейронов входного слоя использовалась информация о значениях входных параметров: величине остаточного заряда, ФВ ЛЖ и амплитуде депрессии сегмента ST. Модификация сигнала при передаче нейронам последующего слоя производилась с учетом значений синаптических весов и аргументов функций активации. В ка-

честве сумматора использовались нейроны промежуточного слоя. Результирующий сигнал от нейронов входного и промежуточного слоев активирует один из нейронов выходного слоя, на основе чего нейросетью осуществляется принятие решения о функциональном классе стабильной стенокардии напряжения (таблица 4).

Таблица 4 — Аргументы функций нейронной сети для оценки вероятности наличия функционального класса стабильной стенокардии напряжения

Компонент нейронной сети	Синаптические веса связанных нейронов скрытого слоя						Результирующие параметры		
	нейрон № 1	нейрон № 2	нейрон № 3	нейрон № 4	нейрон № 5	нейрон № 6	ФК-I	ФК-II	ФК-III
Величина статочного заряда, 10–11 Кл	-36,473	2,963	17,087	21,890	24,441	-8,723	—	—	—
ФВ ЛЖ, %	-2,271	13,671	5,497	-3,955	1,922	6,169	—	—	—
Амплитуда депрессии сегмента ST, мм	21,067	-20,431	18,299	-0,791	4,647	3,372	—	—	—
Нейрон функции активации скрытого слоя	3,860	-5,515	6,020	-3,387	-16,222	-6,368	—	—	—
Нейрон функции активации результирующих параметров	—	—	—	—	—	—	-9,16	10,20	-1,07
ФК-I	2,326	12,815	-15,438	22,273	13,116	-35,117	—	—	—
ФК-II	-10,810	-14,081	-3,395	-3,1087	14,210	17,237	—	—	—
ФК-III	7,320	10,636	-3,310	-9,2167	-4,023	-1,448	—	—	—

Исходя из имеющейся информации, были рассчитаны значения показателей априорной вероятности (p_i) наличия у пациента определенного ФК стабильной стенокардии напряже-

ния, условной вероятности ($P(e|C_i)$) ошибки классификатора для определения возможного i -го ФК. Результаты расчетов представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Показатели качества определения возможного функционального класса стабильной стенокардии напряжения у пациентов группы (ИБС)

Стабильная стенокардия напряжения	e_i	C_i	p_i	$P(e C_i)$
ФК-I	3	21	0,35	0,14
ФК-II	2	19	0,32	0,11
ФК-III	0	20	0,33	0

Таким образом, условная вероятность правильного распознавания для ФК-I составила 86 %, для ФК-II — 89 %, для ФК-III — 100 %. Веро-

ятность ошибки классификатора ФК искусственной нейронной сети для 1 группы составила 8 % (рисунок 4).



Рисунок 4 — Вероятность ошибки байесовского классификатора искусственной нейронной сети для функциональных классов стабильной стенокардии напряжения

Таким образом, вероятность правильной классификации для оценки вероятности наличия определенного функционального класса ССН искусственной нейронной сетью для группы (ИБС) составила:

$$P = 1 - P_e \approx 0,92.$$

Данную нейронную сеть можно использовать в качестве аппроксиматора функции от нескольких переменных, значения которых получены с использованием инструментально-лабораторных методов исследования. Таким

образом, разработанные нейронные сети могут быть использованы как дополнение к традиционным методам диагностики для решения задач вероятности наличия у пациентов с ИБС и верификации определенного ФК стабильной стенокардии напряжения.

На основе информации об архитектуре, значениях синаптических весов и аргументов функции был разработан алгоритм работы программы для оценки вероятности наличия ИБС и классификации функциональных классов ССН (рисунок 5).

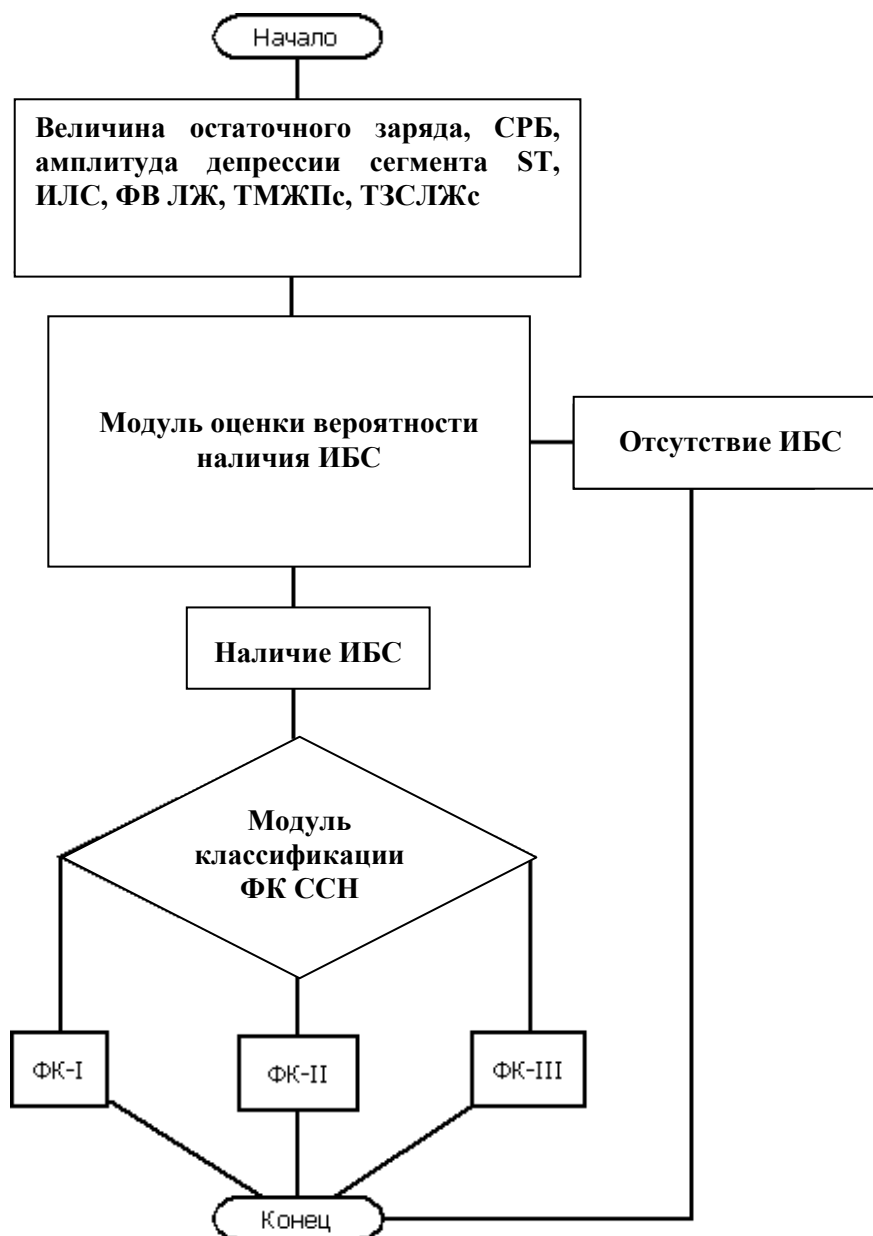


Рисунок 5 — Алгоритм работы программы с использованием нейросетей для оценки вероятности наличия ИБС и классификации функциональных классов стабильной стенокардии напряжения

Информация о значениях входных параметров передается для обработки в модуль оценки вероятности наличия ИБС, который разработан на основе информации о структуре нейронной сети (MLP 7-4-2). Если модулем осуществляется принятие решения о наличии ИБС, то информация о входных параметрах передается для обработки в модуль классификации ФК стабильной стенокардии напряжения на основе нейронной сети (MLP 3-6-3). Результаты расчетов выводятся пользователю. Использование предлагаемого алгоритма позволит оценивать вероятность наличия у пациента ИБС и определять функциональный класс ССН на основании метода ЭТА и результатов лабораторных, инструментальных методов.

Заключение

Установлено, что полученные с помощью метода нейросетевого моделирования математические модели позволяют с высокой точностью проводить оценку вероятности как наличия ИБС, так и верификации определенного функционального класса ССН. Существенным преимуществом моделей является их высокая чувствительность, специфичность и безошибочность при малом количестве ложноотрицательных и ложноположительных ответов, что может служить дополнительным аргументом в пользу адекватности избранных методов математико-статистического моделирования данным нашего исследования. Точность вероятности оценки растет по мере накопления данных об обследованных пациентах в процессе использования модели.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кардиология: нац. рук. / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. — 1232 с.
2. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества / под ред. Н. А. Мазур. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 148 с.
3. Руководство по кардиологии / Н. А. Манак [и др.]; под ред. Н. А. Манака. — Мн.: Беларусь, 2003. — 624 с.
4. Оценка роли факторов риска развития ишемической болезни сердца в формировании смертности населения / Л. В. Голуб [и др.] // Достижения мед. науки Беларуси. — Мн., 2003. — Вып. 8. — С. 43–44.
5. Белов, А. А. Основные методы функциональной диагностики в клинике внутренних болезней / А. А. Белов, Ю. А. Данилогорская, А. А. Лакшин. — М.: Рус. врач, 2003. — 105 с.
6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». — М., 2004.
7. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33. — P. 2092–2098.
8. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) / M. H. Crawford [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34. — P. 912–948.
9. Лишневецкая, В. Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных ИБС старших возрастных групп / В. Ю. Лишневецкая // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 1. — С. 93–96.
10. Capeletti, R., Bridelli, M. G. // Proc. 10th Intern. Symposium on Electrets. Delfi-Athens. — 1999. — P. 213–216.
11. Пинчук, Л. С. Термостимулированная деполяризация крови человека / Л. С. Пинчук, А. Г. Кравцов, С. В. Зотов // Журнал технической физики. — 2001. — Т. 71, Вып. 5. — С. 12–16.
12. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. — 2-е изд. — М.: Практика, 2005. — 344 с.
13. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
14. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks. — М.: Горячая линия-Телеком, 2000. — 182 с.
15. Дорогов, А. Ю. Анализ параметрической пластичности многослойных нейронных сетей / А. Ю. Дорогов // Радиозлектроника Информатика Управление. — 2000. — № 1. — С. 66–71.

Поступила 13.12.2011

УДК: 616.151.514-037:57.042.2

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ

С. А. Ходулева, А. А. Хотеева

Гомельский государственный медицинский университет

Цель работы — комплексная оценка ингибиторных форм гемофилии с учетом возраста пациентов, степени тяжести заболевания и варианта гемофилии. Представлены результаты обследования 47 пациентов с гемофилией на наличие ингибиторов к плазменным факторам свертывания крови. Диагностически значимое повышение уровня ингибитора ($> 0,6\text{BU/ml}$) выявлено у 97,5 % пациентов с гемофилией А и у 100 % обследованных пациентов с гемофилией В. Ингибиторная форма легкой степени (титр ингибитора ниже 5BU/ml) диагностирована у большинства пациентов с гемофилией А и В (64 и 86 % соответственно). Развитие ингибиторной формы гемофилии в целом не зависело от возраста пациентов, уровня дефицитного фактора, варианта гемофилии. Предложен план динамического наблюдения пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

Ключевые слова: гемофилия, ингибиторная форма, факторы риска.

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF INHIBITOR FORMS OF HEMOPHILIA

S. A. Hoduleva, A. A. Hoteyeva

Gomel State Medical University

The aim of the work was a complex assessment of inhibitor forms of hemophilia with the account of patients' age, severity of the disease and variant of hemophilia. The article presents the results of the examination of 47 patients with hemophilia in the presence of the inhibitors to plasmic factors of blood coagulation. 97,5 % patients with hemophilia A and 100 % of the examined patients with hemophilia B revealed a diagnostically considerable increase of the inhibitor level ($> 0,6\text{BU/ml}$). The majority of the patients with hemophilia A and hemophilia B (64 and 86 % correspondingly) diagnosed a mild inhibitor form. The development of the inhibitor form of hemophilia in general did not depend on the patients' age, level of factor deficiency and variant of hemophilia. The plan of dynamic observation of the patients with the inhibitor form has been suggested.

Key words: hemophilia, inhibitor form, risk factors.

Введение

Гемофилия — наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез, в основе которого лежит дефицит плазменных факторов свертывания крови. Дефицит фактора VIII (FVIII или антигемофильный гло-

булина А) приводит к развитию гемофилии А, а дефицит FIX — гемофилии В. Ген, кодирующий уровень фактора VIII, находится на длинном плече X-хромосомы в локусе q28, кодирующий уровень фактора IX — также на длинном плече X-хромосомы, но в локусе q27.