



НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК СПОСОБ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Е.В. ЧЕРНЫШКОВ¹
С.В. ПОВЕТКИН¹
Е.М. ЛОБЫНЦЕВА²
В.Н. ЛОПИН²

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Курский государственный
университет

e-mail: drchernj@gmail.com

На основе использования нейросетевого подхода к анализу результатов лечения больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии создана прикладная программа, позволяющая прогнозировать индивидуальную эффективность различных лечебных тактик. Преимущества разработанной методики заключаются в использовании минимально необходимого числа клинико-инструментальных и лабораторных данных с целью выбора оптимальной схемы комплексной фармакотерапии.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия, когнитивная дисфункция, нейросетевое моделирование, прогнозирование.

Введение. Использование нейросетевых технологий открывает качественно иной уровень изучения процессов в такой стохастической системе, как человеческий организм [10]. Искусственная нейронная сеть является компьютерной моделью многофакторного анализа, составленной из схожих элементов (нейронов), которые функционируют как нелинейные сумматоры и организованы послойно с помощью весовых соединительных синапсов, что в известной мере имитирует биологические нейронные сети. С учетом важной роли в прогнозировании эффективности фармакотерапии больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии большого числа клинических параметров, находящихся между собой в нелинейной связи, использование нейросетевых систем является оправданным и перспективным [4, 9].

Целью настоящего исследования явилась разработка подхода к оптимизации комплексной гипотензивной и ноотропной терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии с использованием нейросетевого моделирования.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 76 пациентов в возрасте 55,9±4,2 лет с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии. Больные были рандомизированы по группам, различавшимся схемами фармакотерапии. В первую группу было включено 29 пациентов, которые получали винпоцетин в суточной дозе 30 мг, разделенной на три приема. Во вторую группу вошли 27 пациентов, получавших пикамилон в дозе 50 мг три раза в день. При этом гипотензивная терапия включала лизиноприл в дозе 5-20 мг/сут. в комбинации с бисопрололом в дозировке 2,5-5 мг/сут. В третью группу было включено 20 пациентов, которые получали комбинацию из 600 мг эпросартана и 12,5 мг гидрохлотиозида.

По общепризнанным методикам проводилась оценка артериального давления [8], морфофункциональных показателей сердечно-сосудистой системы [1, 2, 5, 7] и уровня общего холестерина. Для анализа уровня когнитивной дисфункции использовались краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) [15], батарея лобной дисфункции в модификации В. Dubois [16], тест рисования часов [12-13], тест заучивания 10 слов А.Р. Лурия [6] и тест Мюнстерберга. Проводилась оценка уровня вегетативных функций по «Схеме обследования для выявления признаков вегетативных нарушений» Российского центра вегетативной патологии [3]. С учетом распространенности при дисциркуляторной энцефалопатии депрессии, негативно влияющей на эффективность когнитивной деятельности, обследование дополнялось скрининговым тестом для исключения депрессивных расстройств, рекомендованным специальной комиссией по изучению профилактической помощи США (US Preventive Services Task Force) [14].

Параметры построенной нейросетевой модели для успешного прогнозирования конечного результата фармакотерапии были подобраны с помощью программного комплекса «NeuroPro 0,25» [11].

Результаты исследования и их обсуждение. Обучение нейроимитатора проводилось в режиме классификатора для консилума из 15 нейросетей с заданной степенью надежности, равной 0,1. Все нейросети были обучены на основе исходной выборки пациентов первой, второй и третьей групп. После проведения процедуры упрощения структуры нейросетей и собственно экспериментальной части было получено 15 нейросетей минимальной структуры, правильно прогнозирующих клиническую эффективность той или иной схемы фармакотерапии.



Отличия в структуре этих сетей объясняются многозначностью решения задачи поиска системы информативных факторов.

При этом входными параметрами сети служили:

- возраст больных (до 45; 46-50; 51-55; 56-60; 61-65; старше 65 лет);
- индекс массы тела (до 25; 25-29,9; 30-34,9; 35-39,9; более 40 кг/м²);
- стадия дисциркуляторной энцефалопатии (I; II ст.);
- систолическое артериальное давление (140-149; 150-159; 160-169; 170-179 мм рт. ст.);
- диастолическое артериальное давление (менее 99; 100-109; более 110 мм рт. ст.);
- уровень общего холестерина (менее 4,5; более 4,6 ммоль/л);
- пиковая систолическая скорость кровотока по сонным артериям (менее 0,6; 0,61-1; более 1 м/с);
- максимальная конечная диастолическая скорость кровотока по сонным артериям (менее 0,6; 0,61-1; более 1 м/с);
- объемная скорость кровотока по сонным артериям (менее 500; 501-1000; 1001-1500; 1501-2000; более 2000 мл/мин.);
- наличие гипертрофии миокарда левого желудочка (да; нет);
- уровень вегетативной дисфункции (менее 15; 16-25; более 26 баллов);
- оценка по батарее лобной дисфункции (12-13; 14-15; более 16 баллов);
- оценка по КШОПС (менее 24; 25-26; 27-28; 29-30 баллов);
- результат теста Мюнстерберга (менее 5; 6-10; 11-15; 16-20; 21-25 найденных слов);
- результат теста заучивания 10 слов А.Р. Лурия (1-2; 3-4; 5-6; 7-8; 9-10 слов);
- результат теста рисования часов (7-8; 9-10 баллов).

Выходным (прогнозируемым) параметром для построенной нейронной сети был принят уровень изменения оценки по КШОПС для каждой из схем фармакотерапии, при этом было выделено 3 различных варианта исхода:

- 1) отсутствие улучшения в результате лечения (динамика выполнения теста КШОПС после и до лечения равно нулю или отрицательному числу);
- 2) незначительное улучшение (динамика выполнения теста КШОПС равна 1 балл);
- 3) значительное улучшение (динамика выполнения теста КШОПС 2 и более баллов).

Анализ полученной модели позволил определить значимость факторов, влияющих на эффективность проводимого лечения. Наиболее значимыми прогностическими факторами оказались: стадия дисциркуляторной энцефалопатии, возраст, исходный уровень когнитивной дисфункции. Кроме вышеуказанных факторов, значительный вклад в динамику когнитивного дефицита вносил вариант медикаментозного лечения. Прочие входные параметры нейросети имели меньший уровень влияния в отношении распознавания значительного, незначительного и отсутствия клинического улучшения в результате лечения.

С целью проверки точности и достоверности прогноза нами была сформирована выборка из 13 больных, в которой была известна эффективность проведенного лечения. В тестовой выборке нейронная сеть определила верный прогноз у 10 из 13 больных, что позволяет оценивать точность и надежность нейросетевого анализатора, соответствующую 77% (рис. 1).

№	У	Прогноз сети	Уверенность
1	Класс 1	Класс 1	100%
2	Класс 2	Класс 3	100%
3	Класс 1	Класс 1	100%
4	Класс 3	Класс 3	100%
5	Класс 1	Класс 1	100%
6	Класс 2	Класс 2	100%
7	Класс 3	Класс 1	55,90519%
8	Класс 2	Класс 2	100%
9	Класс 3	Класс 3	100%
10	Класс 2	Класс 2	100%
11	Класс 1	Класс 1	100%
12	Класс 3	Класс 3	100%
13	Класс 3	Класс 2	100%
		Правильно:	10 (76,92308%)
		Неуверенно:	0 (0%)
		Неправильно:	3 (23,07692%)
		Всего:	13

Рис. 1. Определение коэффициента чувствительности построенной нейросети



На основе построенной нейросетевой модели была создана прикладная программа для более удобного использования в практическом здравоохранении, которая позволяет прогнозировать клинический эффект у конкретного пациента при использовании различных фармакотерапевтических схем. Интерфейс программы прост и интуитивно понятен, что позволяет использовать приложение человеку без дополнительной подготовки (рис. 2).

Выбор оптимальной тактики лечения больных дисциркулярной энцефалопатией

Файл Справка

Возраст пациента 51-55 лет	Индекс массы тела 25-29,9 кг/м ² (Предожирение)	Систолическое АД 160-169 мм.рт.ст.	Диастолическое АД 100-109 мм.рт.ст.
Стадия ДЭП 2 стадия	Значение Vrs 0,61-1 м/с	Значение Ved более 1 м/с	Объемная скорость кровотока 1001-1500 мл/мин
Общий холестерин более 4,5 ммоль/л	Наличие ГМЛЖ ГМЛЖ нет	Тест рисования часов 9-10 баллов	Батарея лобной дисфункции 14-15 баллов
Шкала MMSE 25-26 баллов	Шкала Монстерберга от 11 до 15 слов	Тест заучивания 10 слов А.Р. Лурия 6-9 слов	Вегетативная дисфункция ¹ 16-25 баллов

Кавинтон Форте² Уверенность = 32% Значительное улучшение 32%	Пикамилон³ Уверенность = 26% Значительное улучшение 26%	Теветен Плюс⁴ Уверенность = 60% Улучшение отсутствует 60%
--	---	---

1 - Оценка по "Схеме обследования для выявления признаков вегетативных нарушений" Российского центра вегетативной патологии
 2 - Схема фармакотерапии с включением кавинтона форте 10 мг 3 раза в день, диуретика в дозе 10-40 мг/сут и конкора в дозе 2,5-5 мг/сут
 3 - Схема фармакотерапии с включением пикамилона 50 мг 3 раза в день, диуретика в дозе 10-40 мг/сут и конкора в дозе 2,5-5 мг/сут
 4 - Схема фармакотерапии с включением теветен плюс (600 мг эпросартана и 12,5 мг гидрохлотида) 1 таб/сут

Рис. 2. Интерфейс разработанного приложения для прогнозирования эффективности комплексной гипотензивной и ноотропной фармакотерапии больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии

При этом врачу предлагается выбрать из раскрывающихся списков индивидуальные характеристики больного, такие как возраст, индекс массы тела, уровень артериального давления, скоростные показатели церебрального кровотока и прочие, в ответ программа прогнозирует эффективность различных схем фармакотерапии с указанием уверенности выдаваемого прогноза.

Выводы. Таким образом, метод нейросетевого прогнозирования эффективности различных схем комплексной гипотензивной и ноотропной терапии может быть рекомендован к использованию в рутинной поликлинической практике. Указанный подход позволяет оптимизировать выбор стартовой схемы фармакотерапии больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии.

Литература

1. Алехин, М. Н. Факторы, влияющие на диастолическую функцию левого желудочка у больных с гипертонической болезнью / М. Н. Алехин, В. П. Седов // Терапевтический архив. – 1996. – № 9. – С. 85-91.
2. Бутрова, С. Г. Характеристика когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии (результаты нейропсихологического тестирования) // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 5. – С. 45-48.
3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. – М.: МИА, 2000. – 752 с.
4. Горбань, А.Н. Нейронные сети на персональном компьютере / А.Н. Горбань, Д.А. Россиев. – Н.: Наука, 1996. – 276 с.
5. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2003. – 324 с.
6. Лурия, А. Р. Основы нейропсихологии / А. Р. Лурия. – М.: Academia, 2003. – 384 с.
7. Национальные клинические рекомендации: сб. / под ред. Р. Г. Оганова. – 3-е изд. – М., 2010. – 592 с.
8. Рогоза, А. Н. Приборы для неинвазивного измерения артериального давления // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 19. – С. 29-32.
9. Рябченко, С.В. Нейросетевой подход к прогнозированию фармакодинамических эффектов лацидипина, дилтиазема и их комбинации с эналаприлом у больных с артериальной гипертензией /



С.В. Рябченко, С.В. Поветкин // Курский науч.-практ. вест. «Человек и его здоровье». – 2006. – № 1. – С. 80-86.

10. Фурсова, Е. А. Применение нейросетевого моделирования для поддержки принятия решений при диагностике хронической сердечной недостаточности / Е. А. Фурсова, Е. И. Новикова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 410-413.

11. Царегородцев, В. Г. Извлечение явных знаний из таблиц данных при помощи обучаемых и упрощаемых искусственных нейронных сетей // Новые информационные технологии : материалы второго науч.-практ. семинара / Моск. гос. ин-т электроники и математики. – М. : МГИЭМ, 1999. – С. 40-50.

12. Яхно, Н. Н. Сосудистые когнитивные расстройства / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 12. – С. 1-7.

13. Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations / S. Cosentino, A. Jefferson, D. L. Chute [et al.] // Cogn. Behav. Neurol. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 74-84.

14. Screening for depression in adults: a Summary of the evidence for the U. S. Preventive services Task Force / M. P. Pignone, B. M. Gaynes, J. L. Rushton [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 136, № 10. – P. 765-776.

15. Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample / S. Borson, J. M. Scanlan, J. Tu Watanabe, M. J. Lessig // Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53, № 5. – P. 871-874.

16. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // Neurology. – 2000. – № 55. – P. 1621-1626.

NEURAL NETWORK MODELING AS A WAY TO PERSONALIZE PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

E.V. CHERNYSHKOV¹

S.V. POVETKIN¹

E.M. LOBYNTSEVA²

V.N. LOPIN²

¹*Kursk State Medical University*

²*Kursk State University*

e-mail: drchernj@gmail.com

Based on the use of neural network approach to the analysis of the results of pharmacotherapy patients with cerebral ischemia and arterial hypertension an application programme was created that predicts individual efficiency of various medical tactics. Advantages of the proposed technique is to use the minimum number of clinical, instrumental and laboratory data in order to select the optimal scheme of complex pharmacotherapy.

Keywords: encephalopathy, arterial hypertension, cognitive function, neural network modeling, forecasting.