

Пирогова И.Ю.¹, Пышкин С.А.¹, Болотов А.А.²

Применение нейронных сетей в диагностике стадий хронической инфекции вирусами гепатитов В и С

1 - Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы МУЗ ГКБ № 8, г. Челябинск; 2 - ГОУ ВПО ЧелГМА, г. Челябинск

Pirogova I. Yu., Pyshkin S. A., Bolotov A. A.

Application of neural networks in the diagnosis of stages chronic infection virus hepatitis B and C

Резюме

Обследован 131 пациент с хронической инфекцией вирусом гепатита В (ВГВ) и 319 – с вирусом гепатита С (ВГС) с морфологической диагностикой стадии фиброза печени (F) по Metavir. Пациенты разделены на три группы: 1) легкий ФП (F0-1), 2) тяжелый ФП (F2-3), 3) цирроз печени (F4). Для разработки способа неинвазивной диагностики ФП проведена интеграция данных рутинного обследования с применением дискриминантного анализа (ДА) и нейронных сетей. Диагностическая точность способа диагностики при ВГС в 1-й группе – 93,4%, во 2-ой – 67,4%, в 3-ей – 100%. При ВГВ диагностическая точность по группам 96,2%, 96%, 100% соответственно. Применение нейронных сетей с последовательными этапами обучения и тестирования позволило увеличить диагностическую точность неинвазивной диагностики ФП. **Ключевые слова:** хроническая инфекция вирусами гепатитов В и С, неинвазивная диагностика фиброза печени, нейронные сети

Summary

There were 131 patients with chronic infection of virus hepatitis B (HBV) and 319 patients with chronic infection of virus hepatitis C (HCV) have been studied. Liver biopsy determining liver fibrosis (LF) stage (F, Metavir method) were performed. The patients were divided into three groups: 1. mild LF (F 0-1), 2. severe LF (F 2-3), 3. LC (F 4). To develop a non-invasive method of diagnosis of LF by integration of routine examination methods discriminant analysis and neural networks were used. Predicted allocation of the patients with HCV to group 1 was 93.4%, to group 2 – 67.4%, to group 3 – 100%. In HBV infection predicted allocations to the groups were 96.2%, 96% and 100% respectively. Application of neural networks followed by subsequent training and testing enabled to increase the predicted allocations to the groups.

Key words: chronic infection of HCV virus hepatitis B and C, liver fibrosis stages, neural networks

Введение

Индивидуальный прогноз пациента с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С в настоящее время во многом неясен. Прогнозирование течения заболевания строится на данных первичного обследования, наличии факторов риска, сопутствующей патологии каждого конкретного пациента. Кроме того, имеет значение не только исходная стадия заболевания, но и скорость прогрессирования во времени. Для диагностики состояния больного при проведении медико-биологических исследований в настоящее время предложено использовать нейронные сети [1,2]. Нейронные сети (НС) позволяют с успехом решать проблемы идентификации стадии заболевания путем распознавания образов его стадий [3,4]. Возможность применения НС для мониторинга и оценки результатов лечения пациента, открывает возможности для управления, оптимизации результатов лечения в целом [5].

Цель работы - совершенствование прогнозирования и лечебной тактики на различных этапах течения хронической инфекции вирусами гепатитов В и С путем создания нейросетевых моделей этих заболеваний.

Материалы и методы

Всего обследовано 450 больных: 319 HCV RNA- позитивных и 131 больной HBV DNA – позитивный. Из них- 242 мужчины и 208 женщины в возрасте от 18 до 60 лет. Больным проведено комплексное клиническое, биохимическое (с определением коэффициента де Ритиса), вирусологическое обследование (методом ПЦП), коагулограмма, биопсия печени (БП) с морфологической верификацией диагноза и определением ИГА (по Knodell) и стадии ФП по Metavir (исключая группу больных циррозом печени-ЦП с наличием варикозно расширенных вен пищевода - ВРВП и после кровоточений из них), эндоскопическое обследование – ФГС с определением степени ВРВП, УЗИ печени с доплерографией вен

портальной системы (УЗДГ), амплитудной гистографии с калибровкой – АГК (УЗ сканер €UB525 Hitachi). При УЗДГ наличие портальной гипертензии оценивалось по размерам портальной и селезеночной вены (ПВ и СВ), линейной и объемной скорости кровотока (ЛСК и ОСК) ПВ и СВ, спленопортального индекса (СПИ). При АГК оценивали уровень яркости по амплитуде отраженного сигнала (МД) и дисперстности по неоднородности ткани печени (СД), характеризующие соотношение стромальных и паренхиматозных элементов. Ультразвуковая эластометрия с определением показателя в кПа проведена аппарате «ФиброСкан» (EchoSens, Франция). Таким образом, в исследуемую группу вошли 266 больных хроническим гепатитом С - ХГС (по стадиям фиброза-F0- 48, F1-132, F2-62, F3-24), 53 пациента ЦП в исходе ХГС (31 –без ВРВП, 22- с ВРВП). HBV DNA – позитивные пациенты распределились следующим образом: 103 больных ХГ-В (по стадиям фиброза- F0- 29, F1-24, F2-24, F3-26), 28 пациентов ЦП в исходе ХГВ (14-без наличия ВРВП, 14 - с ВРВП). Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ Statistica-6, SPSS-17. Для решения поставленной задачи математическое моделирование проведено с помощью дискриминантного анализа и построения нейронных сетей с их последующим обучением. Обучение нейронных сетей дает возможность создания «образов» стадии заболевания, что позволяет даже при отсутствии полных данных обследования правильно делать классификацию пациентов на заданные группы. Оценка диагностической точности математической модели осуществлялась путем построения ROC- кривых (ROC – receiver-operation characteristic curve) с комплексной оценкой чувствительности и специфичности метода, т.к. распределение

на группы проведено не по одному параметру, а по группе показателей. При этом для качества метода диагностики оценивалась площадь под ROC- кривой (AUROC): > 0,9-отличное, >0,8-хорошее, >0,7-очень хорошее, >0,6-среднее, <0,6-метод неинформативен.

Результаты и обсуждение

Учитывая небольшие межгрупповые различия как при HCV, так и HBV-инфекции, решено разделить пациентов на три большие группы: 1) легкий ФП (F0-1), 2) тяжелый ФП (F2-3), 3) ЦП (F4). Разделение на указанные группы определяло дальнейшую лечебную тактику в отношении больных. При умеренном и тяжелом ФП и ЦП рекомендовалось проведение курса противовирусной терапии, при легком ФП продолжался мониторинг пациентов.

Проведение дискриминантного анализа позволило выделить наиболее значимые лабораторные и инструментальные показатели для распределения больных на вышеуказанные группы при хронической инфекции вирусом гепатитов В и С. При HCV-инфекции (Табл.1) таковыми оказались ОСК - ПВ, ОСК- СВ, СПИ. Коэффициенты дискриминантной функции позволяют оценить «вклад» каждого показателя, его значимость в распределении пациентов на группы. При сопоставлении данных морфологического исследования, с результатами дискриминантного анализа получено их соответствие в 1-й группе в 93,4%, во 2-ой группе в 67,4%, в 3-ей группе – в 100%. На втором этапе результаты дискриминантного анализа применялись для построения нейронных сетей с их параллельным об-

Таблица 1. Результаты дискриминантного анализа при хронической инфекции вирусом гепатита С

Переменные дискриминантного анализа	Весовые коэффициенты дискриминантной функции	
	Функция 1	Функция 2
Возраст (годы)	0,225	0,000
Дисперсность ткани печени по АГК (%)	0,074	0,227
Линейная скорость кровотока в портальной вене (см/мин)	0,135	0,301
Объемная скорость кровотока в портальной вене (л/мин)	0,100	-0,363
Объемная скорость кровотока в селезеночной вене (л/мин)	0,617	-0,108
Спленопортальный индекс (%)	0,476	0,072
Площадь селезенки (кв.см)	0,284	0,149
Гамма-глутамил-транспептидаза (ед/л)	0,213	0,094
Холестерин (ммоль/л)	0,231	0,080
АСТ (ед/л)	0,189	0,188
АЛТ (ед/л)	0,304	0,116
Щелочная фосфатаза (ед/л)	0,202	-0,067
Активированное время рекальцификации плазмы (сек)	0,456	-0,331
Длительность кровотечения (мин)	0,189	0,782

Таблица 2. Площадь под ROC-кривой на этапе обучения и тестирования нейронных сетей при хронической инфекции вирусом гепатита С

Группа пациентов	Название нейронной сети	Площадь под ROC-кривой на этапе обучения	Площадь под ROC-кривой после этапа обучения	Вид обучения
Легкий фиброз печени(F 0-1по Metavir)	MLP-7-12-2	0,86	0,95	BFGS 10
Умеренный и тяжелый фиброз печени (F 2-3 по Metavir)	MLP-11-5-2	0,82	0,91	BFGS 4
Цирроз печени ((F 4 по Metavir)	MLP- 9-12-2	0,99	1,0	BFGS 4

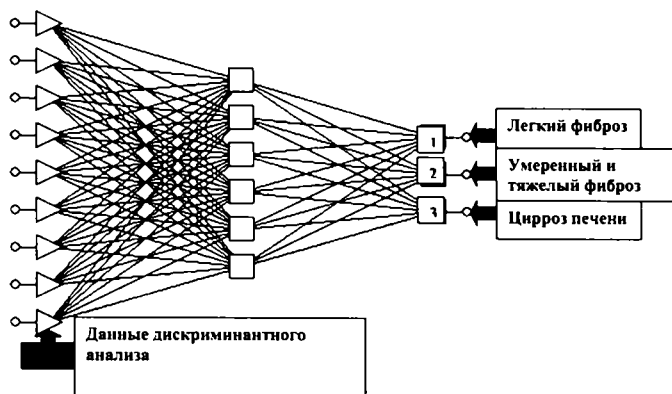


Рис. 1. Схема построения и обучения нейронных сетей

учением и оценкой чувствительности и специфичности предложенного способа диагностики фиброза печени (Рис.1). В начале обучения нейронных сетей площадь под ROC-кривой была ожидаемо меньшей (Табл.2). После этапа обучения НС предсказанная принадлежность ко всем группам увеличилась и составила более 0,8. На рис.2,3 (см. на специальной цветной вставке журнала) отражены ROC-кривые при легком, умеренном и тяжелом фиброзе после обучения НС. Как видно из приведенных данных, даже при умеренном и тяжелом фиброзе (где была низкая диагностическая точность метода при дискриминантном анализе) после этапа обучения нейронной сети площадь под ROC-кривой превышает 0,8. Это свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности метода.

При хронической инфекции вирусом гепатита В наиболее весомыми показателями для распределения по группам явились ОСК- ПВ, ОСК- СВ, коэффициент де Ритиса, уровень фибриногена крови (Табл. 3). Соответствие полученных данных результатам морфологического исследования составила 96,2% при легком фиброзе, 96%,- при умеренном и тяжелом фиброзе 100%-при циррозе печени. На основании данных дискриминантного анализа, проведено построение нейронной сети с оценкой чувствительности и специфичности предложенного способа диагностики фиброза печени. На первом этапе осуществлялось обучение нейронных сетей с меньшей площадью под ROC-кривой (Табл.4). После этапа обуче-

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа при хронической инфекции вирусом гепатита В

Переменные дискриминантной функции	Весовые коэффициенты дискриминантной функции	
	Функция 1	Функция 2
Длительность заболевания (годы)	0,670	0,136
Возраст (годы)	-0,376	0,980
Индекс массы тела (кг/кв.м)	0,505	-1,036
Плотность печени по АГК (ед)	-0,471	0,520
Объемная скорость кровотока в портальной вене (л/мин)	-0,354	-0,453
Диаметр селезеночной вены(мм)	0,006	0,966
Объемная скорость кровотока в селезеночной вене (л/мин)	0,509	-0,590
Площадь селезенки (кв.см)	0,746	-0,859
Коэффициент де Ритиса	0,325	0,830
Холестерин (моль/л)	-0,192	-0,382
Щелочная фосфатаза(ед/л)	0,003	0,011
Фибриноген г/л	-0,646	-0,659
ПТИ %	-0,318	0,129
тромбиновое время (сек)	0,162	0,542

Таблица 4. Площадь под ROC-кривой на этапе обучения и тестирования нейронных сетей при хронической инфекции вирусом гепатита В

Группа пациентов	Название нейронной сети	Площадь под ROC-кривой на этапе обучения	Площадь под ROC-кривой после этапа обучения	Вид обучения
Легкий фиброз печени(F 0-1по Metavir)	RBF-11-17-2	0,94	1,0	RBFT
Умеренный и тяжелый фиброз печени (F 2-3 по Metavir)	MLP-10-13-8	0,93	1,0	BFGS 15
Цирроз печени (F 4 по Metavir)	RBF- 9-19-2	0,93	1,0	RBFT

ния НС предсказанная принадлежность ко всем группам увеличилась. Площадь под ROC-кривой для всех групп составила более 0,8. На рис.4,5 отражены ROC-кривые при легком, умеренном и тяжелом фиброзе. Площадь под ROC-кривой более 0,8, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности метода.

Нейронные сети представляют собой нелинейные системы, позволяющие гораздо лучше классифицировать данные, чем обычно используемые линейные методы [6]. В приложении к медицинской диагностике они дают возможность значительно повысить специфичность метода, не снижая его чувствительности. Другим важным моментом является то, что в процессе диагностики наибольшую ценность представляет классификация тех событий, которые отсутствуют в обучающем НС наборе. Здесь проявляется преимущество НС- технологий - они способны осуществлять классификацию, обобщая прежний опыт и применяя его в новых случаях [7]. Если перевести эти возможности на рутинную медицинскую практику, это означает проведение НС анализа с высокой точностью результата, даже при отсутствии полных данных обследования. Результат достигается созданием «образа» стадии заболевания, заданного на этапе обучения НС. Следующим возможным этапом применения НС является оценка стадии заболевания в динамике после проведенного лечения или в качестве оценки естественного течения заболевания. Диффузные заболевания печени, с одной стороны, сопровождаются нарушением многих видов обмена, с другой стороны, часто протекают малосимптомно, благодаря постоянной регенерации печени. Кроме того, это заболевания, протекающие по стадиям,

которые невозможно различить клинически и по данным рутинных обследований (исключая терминальные состояния). Поэтому возможность создания образов конкретных стадий при использовании НС и неинвазивный мониторинг пациента решают вопросы не только диагностики, но и управления заболеванием при проведении курса лечения.

Выводы

Таким образом, применение НС в мониторинге пациентов диффузными заболеваниями печени позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью провести диагностику стадии заболевания и оценить качество лечения при хронической инфекции вирусами гепатитов В и С. ■

Пирогова И. Ю., к.м.н., врач-гастроэнтеролог Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы г.Челябинска МУЗ ГКБ № 8, соискатель степени д.м.н. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ГОУ ВПО РГМУ № 1 им. И.М.Сеченова, Челябинск; Пышкин С. А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы г. Челябинска МУЗ ГКБ № 8, г.Челябинск; Болотов А. А., к.т.н., доцент, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой Высшей математики и информатики ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Пирогова Ирина Юрьевна, 454092, г.Челябинск, ул. Воровского, д.43, кв.58. Контактный телефон: 83513327083, 89193395661. E-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Литература:

1. Калан Р. Основные концепции нейронных сетей. М.: Вильямс; 2001.
2. Рутковская Д., Пилинский В., Рутковский Л. Нейронные сети, генетические алгоритмы и нечеткие системы: Пер. с польского И.Д. Рудинского. М: Горячая линия – Телеком; 2004.
3. Барский А.Б. Нейронные сети: распознавание, управление, принятие решений. - издательство "Финансы и статистика"; 2004 .
4. Хайкин С. Нейронные сети: Полный курс. 2-е изд., испр.: Пер. с англ. М.: ООО «И.Д. Вильямс»; 2006.
5. Емелетдинова Л.Ю., Струнин Д.Ю. Моделирование диагностической деятельности врача на основе нечеткой нейронной сети. Искусственный интеллект и экспертные системы. 2010; 4: 18-26
6. Дмитриев Д.А., Кирсанов А.В. Нейросетевая система диагностики внутричерепных образований Программные продукты и системы, 2009; 3: 12-17
7. Безруков Н.С., Еремин Е.Л. Построение и моделирование адаптивной нейро-нечеткой системы в задаче медицинской диагностики. Медицинская информатика 2005; 2: 36-45

Применение нейронных сетей в диагностике стадий хронической инфекции вирусами гепатитов В и С

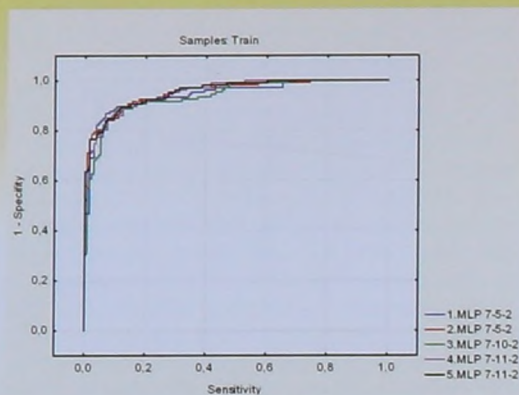


Рис. 2. Площадь под ROC-кривой после обучения и тестирования нейронных сетей при легком фиброзе печени (группа 1) хронической HCV-инфекции. Условные обозначения: Sensitivity- чувствительность, 1-Specificity-специфичность; MLP-название, вид сети

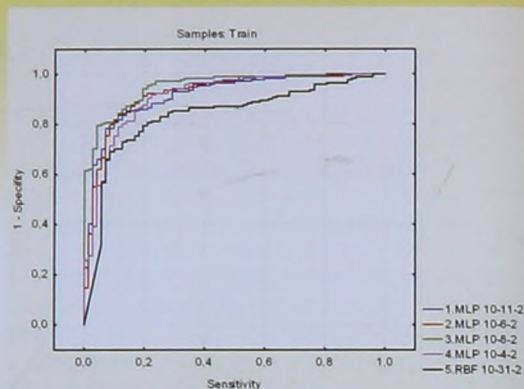


Рис. 3. Площадь под ROC-кривой после обучения и тестирования нейронных сетей при умеренном и тяжелом фиброзе печени (группа 2) хронической HCV-инфекции. Условные обозначения: Sensitivity- чувствительность, 1-Specificity-специфичность; MLP, RBF - название, вид сети

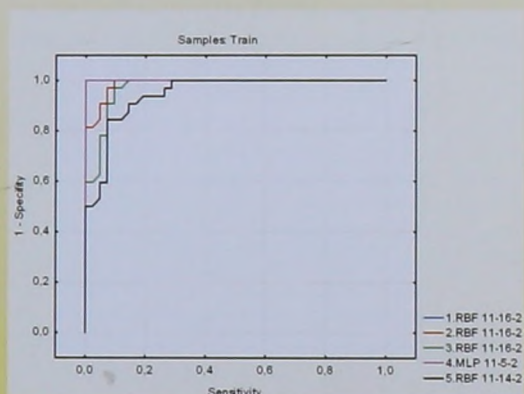


Рис. 4. Площадь под ROC-кривой после обучения и тестирования нейронных сетей при легком фиброзе печени(группа 1) хронической HBV-инфекции. Условные обозначения: Sensitivity- чувствительность, 1-Specificity-специфичность; RBF, MLP-название, вид сети

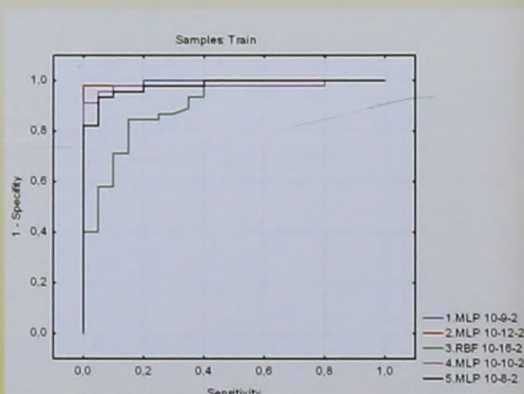


Рис. 5. Площадь под ROC-кривой после обучения и тестирования нейронных сетей при умеренном и тяжелом фиброзе (группа 2) хронической HBV-инфекции. Условные обозначения: Sensitivity- чувствительность, 1-Specificity-специфичность; RBF, MLP-название, вид сети