

О.М. Гергет ¹, Д.В. Девятых ¹, И.В. Михаленко ²**ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО СРОКА ГЕСТАЦИИ**¹ ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (Томск)² ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

Статья посвящена исследованиям в области медицины, неонатологии и детской неврологии. В структуре причин детской инвалидности первое место принадлежит болезням нервной системы. Среди перинатальных поражений головного мозга ведущее место занимает цереброваскулярная патология. Одной из основных причин развития геморрагических и ишемических поражений головного мозга являются нарушения церебральной гемодинамики. Однако не существует единой точки зрения на процессы, лежащие в основе развития ишемических поражений головного мозга и внутричерепных кровоизлияний у недоношенных новорожденных. В статье показана необходимость иммунобиохимического определения нейроспецифических белков в динамике неонатального периода. Белки, а именно нейроспецифическая енолаза, нейротропный фактор роста нервов, васкулоэндотелиальный ростовой фактор, позволяют находить более ранние патоморфологические нарушения, что является выгодным преимуществом, по сравнению с широко используемыми клинико-инструментальными и лабораторными методами обследования, позволяющими определить локализацию и обширность поражения головного мозга.

Обсуждается необходимость создания многофункциональной модели, ориентированной на исследование особенностей организма ребенка: начиная с поиска закономерностей в сложных процессах, обусловленных влиянием внутренних и внешних факторов на функциональное состояние организма с учетом его индивидуальных особенностей, и заканчивая решением задач дифференциальной диагностики.

В качестве математических моделей и алгоритмов обработки данных авторы использовали искусственные нейронные сети. Данные алгоритмы используются при отсутствии четкой системы решающих правил, медицинской диагностики ишемических и геморрагических перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. Статья описывает результаты исследования нейросетевых алгоритмов для повышения точности и информативности дифференциальной диагностики ишемического или геморрагического перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных детей различного срока гестации.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, поражения головного мозга в неонатальном периоде, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), нейроспецифическая енолаза (NSE), специфический мозговой нейротрофический фактор

USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR DIFFERENTIATED DIAGNOSTICS OF ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC PERINATAL AFFECTIONS OF CENTRAL NEURAL SYSTEM IN NEWBORNS OF DIFFERENT TERMS OF GESTATIONO.M. Gerget ¹, D.V. Devyatykh ¹, I.V. Mikhlenko ²¹ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk² Siberian State Medical University, Tomsk

The article describes neonatal and pediatric neurology researching. Among the causes of childhood disability first place belongs to diseases of the nervous system. Among perinatal brain damage leading place is occupied by cerebrovascular pathology. One of the main causes of hemorrhagic and ischemic brain damage is impaired cerebral hemodynamics. However there is no single point of view on the processes underlying the development of ischemic brain lesions and intracranial hemorrhage in premature infants.

It reveals necessity of immunobiochemical neurospecific proteins defining during neonatal period. Proteins, namely neurospecific enolase, a neurotrophic factor of nerve growth, vascularendothelial growth factor, allow early finding of pathological disorder. What is a profitable advantage compared to the widely used clinical and instrumental examination and laboratory methods to assist in determining location and extent of the brain.

Articleshows importance for a multifunction-oriented model of studying peculiarities of the child, starting with finding patterns in complex processes, due to the influence of internal and external factors on the functional state of the organism based on its individual characteristics, and ending with the solution of problems of differential diagnosis. Thus enabling to seek for hidden dependencies in complex processes conditioned by internal and external factors, leading us to performing differential diagnosis.

As for mathematical models and data processing algorithms, the authors used an artificial neural network. These algorithms are used when there is no a precise decision-makingsystem. The medical diagnosis of ischemic and hemorrhagic perinatal central nervous system lesions of newborns maybe added in the list problems to be solved by artificial neural networks. The paper gives valuable information aboutinvestigating child's body properties with neural networks algorithms. Results of applying these algorithms are aimed to increase accuracy of differential diagnosis of ischemic or hemorrhagic perinatal damage to the central nervous system in newborns of different gestational ages are presented.

Key words: artificial neural network, neonatal brain damage, vascular endothelial growth factor, neuron specific enolase, brain-derived neurotrophic factor

ВВЕДЕНИЕ

Перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) занимает одно из ведущих мест в

структуре заболеваемости и смертности недоношенных детей, несмотря на совершенствование методов выхаживания, развитие реанимационной службы и

интенсивной терапии в перинатальной медицине [2, 3]. Отсутствие золотого стандарта диагностики перинатальных поражений центральной нервной системы вынуждает использовать широчайший комплекс различных методов диагностики, которые не всегда дают возможность получить исчерпывающую информацию, необходимую для оценки степени тяжести повреждений органов-мишеней у новорожденных для определения последующей стратегии терапии и реабилитации. Создание новой отрасли – перинатальной технологии, освоение множества новых методик, связанных с выхаживанием детей с низкой массой тела (НМТ), очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), предполагает поиск дополнительных диагностических критерии постановки диагноза для оказания своевременной специализированной медицинской помощи. В связи с вышеизложенным перспективным для безотлагательной комплексной оценки состояния органов-мишеней, учитывая ургентность ситуации и критическое состояние новорожденного пациента, являются оценка содержания нейроспецифических белков (нейроспецифическая енолаза (NSE), нейротропный фактор роста нервов (BDNF), васкулоэндотелиальный ростовой фактор (VEGF), позволяющие анализировать направленность метаболизма в ткани нервной системы как для осуществления верификации патологической фазы и прогноза течения заболевания, формирования осложнений в остром периоде, так и для прогнозирования исходов в катамнезе патологических состояний.

В настоящее время для оценки тяжести поражения головного мозга в неонатальном периоде широко используются клиничко-инструментальные и лабораторные методы обследования, позволяющие определить локализацию и обширность поражения головного мозга. Однако эти методы диагностики не дают информации о более ранних патоморфологических нарушениях, возникающих под действием гипоксии-ишемии на уровне нервной ткани [1, 2, 3].

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ

Приоритетным направлением в изучении патогенетического механизма нейрональной ишемии, некротических и апоптотических изменений является биохимическое определение нейроспецифических белков (НСБ), нейротрофических факторов (НТФ) в различных биологических жидкостях (кровь, ликвор) [3, 4, 6]. Нейроспецифические белки (НСБ) являются структурными компонентами клеток нервной ткани, выполняя специфические для ЦНС функции (ферментные, рецепторные, регуляторные, транспортные, модульные и др.), НСБ синтезируются клетками нервной ткани, и при нарушении резистентности гематоэнцефалического барьера они могут элиминироваться в кровь, порой в высоких концентрациях. Согласно англоязычным источникам, перинатальные поражения являются этиологическим мультифакторным заболеванием, ключевую роль в котором играет транзиторная активация генов, кодирующих факторы транскрипции (c-fos и c-jun), возникающая в первые несколько минут от

начала гипоксического процесса и запускающая вторую волну экспрессии генов белков теплового шока (HSP70 и HSP72), нарастающую в течение первых 1–2 ч заболевания и снижающуюся в 1–2-й день. Через 12–24 ч от начала ишемии высвобождается третья волна цитокинов и хемокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α). Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) усиливает отек вещества мозга в острой фазе ишемии и отвечает за сосудистое ремоделирование в его поздней стадии. Нейротрофический фактор роста, выделенный из головного мозга (BDNF), осуществляет запуск каскада защитно-трофических факторов нервной ткани, дифференцировку и выживаемость нервной ткани в условиях гипоксии. Нейроспецифическая енолаза (NSE) – это наиболее изученный в биохимическом плане белок, являющийся основным стандартом определения нейрональной гибели. Количество данного белка нарастает параллельно с функциональным созреванием нейронов в процессе онтогенеза мозга человека, и в процессе гипоксии-ишемии уровень NSE указывает на степень поражения высококодифференцированной нервной ткани, тяжесть нейронального дефекта.

На сегодняшний день доказано, что каждая перинатальная патология у детей имеет свой патобиохимический статус, отражающий фон, на котором протекает данное заболевание, и участие отдельных тканеспецифических белков в патогенетическом процессе [4]. При перинатальной патологии в зависимости от степени тяжести основного заболевания и гестационного возраста новорожденного происходит формирование целого каскада патобиохимических процессов, которые специфичны и избирательны для каждого новорожденного в данный момент времени. В связи с этим актуальным является процесс поиска закономерностей в сложных процессах, обусловленных влиянием внутренних и внешних факторов на функциональное состояние организма с учетом его индивидуальных особенностей. Оказание своевременной высокотехнологичной помощи может предотвратить развитие инвалидизирующей патологии и снизить затраты на выхаживание и реабилитацию новорожденных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде.

С этих позиций, несомненно, актуальным является поиск новых диагностических критериев, помогающих осуществить дифференциальную диагностику ишемического или геморрагического перинатального поражения ЦНС с целью адекватного и своевременного терапевтического вмешательства в патологический процесс, когда лечение приходится на фазу обратимых нарушений.

Для построения математической модели дифференциальной диагностики ишемических и геморрагических перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей различного срока гестации использовали искусственную нейронную сеть, обладающую следующими параметрами: количество слоев – 3; количество нейронов во входном слое – 5, в скрытом – 10, в выходном слое – 2. Нейроны скрытого и выходного слоев обладали активационной

функцией гиперболического тангенса. Обучение сети проводилось методом сопряженных градиентов.

Для создания диагностической модели была взяты три нейроспецифических белка сыворотки крови: васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), нейроспецифическая енолаза (NSE), специфический мозговой нейротрофический фактор (BDNF) на 5-7-е сутки. В качестве разделения на группы использовали признак регрессивного или прогрессивного течения заболевания.

По нашему мнению, гестационный возраст необходим для учета (гестационных) возрастных морфофункциональных особенностей сосудов паренхимы головного мозга новорожденного. Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) оказывает влияние на формирование постгипоксических структурных изменений головного мозга новорожденного и синергически тесно связан с нейротрофическими факторами, являясь ингибитором процессов апоптоза, имеющих важное значение при поражениях центральной нервной системы. Нейроспецифическая енолаза (NSE) – нейроспецифический маркер нейродегенеративного процесса, указывающий на степень тяжести поражения дифференцированных нейронов и нарушение общей целостности ГЭБ. Нейротрофический фактор роста, выделенный из головного мозга (BDNF), в период развития участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов. Считается, что нейротропный фактор роста нервов (BDNF) реализует свое действие как непосредственно, так и через генетические механизмы торможения апоптоза, указывая на формирующиеся очаги повреждения.

ИСКУССТВЕННЫЕ НЕЙРОННЫЕ СЕТИ

Математическая модель описывает работу уже обученной нейронной сети, осуществляя прямое распространение сигнала.

$$S_j^1 = \sum_{i=1}^n W_{ij}^1 x_i + W_0^1, \tag{1}$$

$$u_j = \frac{2}{1 + e^{-2S_j^1}} - 1, j = 1, \dots, n \tag{2}$$

$$S_l^2 = \sum_{i=1}^n W_{ij}^2 u_i + W_0^2 \tag{3}$$

$$y_l = \frac{2}{1 + e^{-2S_l^2}} - 1, l = 1, \dots, k \tag{4}$$

В данной математической модели:

m – размерность входного образа (количество признаков; в нашем случае *m* = 5);

x_i – внешний сигнал, поступающий на *i*-й нейрон входного слоя;

W_{ij}¹, W_{ij}² – матрица весовых коэффициентов нейронной сети;

W₀¹, W₀² – матрицы смещений;

j – номер нейрона скрытого слоя;

u_j – сигнал, вырабатываемый *j*-м нейроном скрытого слоя;

l – номер нейрона выходного слоя.

Верхние индексы обозначают номер слоя нейронной сети.

Нейросетевые алгоритмы обработки данных позволили создать математическую модель, имеющую значимость для диагностики тяжелого перинатального поражения ЦНС у новорожденных различного гестационного возраста в неонатальном периоде.

Работа нейронной сети делится на 2 этапа. Первый – обучение. Искусственная нейронная сеть, как и биологическая, состоит из связанных между собой нейронов. Связь между нейронами осуществляется через дендриты и аксоны: через дендриты нейрон получает входные сигналы, на основе входных сигналов через аксон нейрон посылает выходной сигнал нейронам следующего слоя. Особенность искусственных нейронных сетей состоит в том, что у дендритов нейрона имеются весовые коэффициенты, которые усиливают или ослабляют входной сигнал нейрона. Суть процесса обучения нейрона сети состоит в нахождении таких коэффициентов, при которых ошибка работы сети минимальна. Второй этап – тестирование. На данном этапе веса нейронной сети остаются неизменными, и суть данного метода состоит в нахождении ошибки уже обученной нейронной сети при работе с тестирующей выборкой.

Выборка включает в себя 168 детей, каждый из которых описывается в математической модели двумя векторами. Первый – входной, содержит показатели ФРН, ВЕГФ, НСЕ на 5-7-е сутки, а также срок гестации. Второй вектор – выходной, принимает значение (1;0). Значение «0» указывает на то, что ребенок принадлежит к контрольной группе (здоровые дети), значение «1» – на наличие поражения нервной системы. В контрольную группу вошли 64 ребенка, в группу больных детей – 104 человека.

Нейросетевые алгоритмы были реализованы в среде MATLABNeuralNetworkToolBox.

Дифференциальная диагностика ишемических и геморрагических перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей различного срока гестации включает в себя 2 задачи:

Таблица 1

Результаты обучения и тестирование нейронной сети

Тип задачи	Объем выборки, детей	Обучение	Тест	Чувствит.	Специф.
Больной – здоровый	168	100 %	95,2 %	92,3 %	100 %
Степень тяжести (для первого набора выходных данных)	104	86,5 %	80,8 %	87,1 %	80,2 %
Степень тяжести (для второго набора выходных данных)	104	95,6 %	83,9 %	92,8 %	95,9 %

1. Определение принадлежности ребенка к контрольной группе или группе больных.

2. Выявление степени тяжести заболевания: перивентрикулярный отёк или кровоизлияние (в случае, если ребенок отнесен к группе больных).

Было создано и обучено 2 нейронных сети, каждая из которых выполняла одну из вышеописанных задач. Результаты представлены в таблице 1.

Так как классификация больных является диагностической задачей, то, помимо оценки точности обучения и тестирования, приведены оценки чувствительности и специфичности метода.

При решении задачи определения принадлежности ребенка к группе здоровых или больных были достигнуты высокие результаты по всем способам оценки метода.

Задача определения степени тяжести заболевания у детей была решена для двух случаев.

В первом случае определение степени тяжести предполагало разделение детей по следующему принципу: дети с перивентрикулярным отёком были отнесены к одному классу, те, у кого было диагностировано перивентрикулярное кровоизлияние, были отнесены ко второму классу (в случае наличия как кровоизлияния, так и отёка, ребенок относился во второй класс).

Во втором случае к первому классу были отнесены дети, у которых диагностировано перивентрикулярное кровоизлияние первой степени тяжести, а ко второму – дети с перивентрикулярным кровоизлиянием 2–3–4-й степеней тяжести. Данное разделение больных более точно воплощает в себе требования к методу, предъявляемые медиками, так как наибольшую опасность для здоровья представляет именно перивентрикулярное кровоизлияние 2–3–4-й степеней тяжести.

Работа выполнена при финансовой поддержке РГНФ, проект № 12-06-012057 и по заказу ГУ «Комитет науки Министерства образования и на-

уки Республики Казахстан» в рамках выполнения государственного договора по программе «Грантовое финансирование научных исследований».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принятие решения на основе нейронных сетей апробировано на тестовых примерах при задании разных значений информативных признаков и при использовании разных активационных функций. Практическая апробация предложенных методов на реальных данных показала, что качество решения удовлетворяет требованиям практического врача. Данная модель позволяет, оценив опыт квалифицированных специалистов-экспертов, выдать рекомендации для проведения дополнительного обследования состояние здоровья ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. – М.: Триада-Х, 2001. – 640 с.
2. Володин Н.Н. Национальное руководство по неонатологии. – М.: Геотар-Медицина, 2007. – 848 с.
3. Володин Н.Н. Перинатальная неврология – проблемы и пути решения // Ж. неврологии и психиатрии. – 2009. – № 10. – С. 4–8.
4. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных // Педиатрия. – М., 2005. – № 3. – С. 30–35.
5. Хайкин С. Нейронные сети полный курс. – М.: ООО «И.Д. Вильямс», 2006. – 1104 с.
6. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга // Вестн. РАМН. – 2012. – № 6. – С. 42–50.
7. Kawamoto A., Kawata H., Akai Y. et al. Serum levels of VEGF and basic FGF in the subacute phase of myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 67. – P. 47–54.

Сведения об авторах

Гергет Ольга Михайловна – кандидат технических наук, доцент кафедры прикладной математики ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (634050, г. Томск, пр-т Ленина, 30; тел.: 8 (3822) 67-03-57; e-mail: olgagerget@mail.ru)

Девятых Дмитрий Владимирович – аспирант кафедры прикладной математики института кибернетики ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (тел.: 8 (3822) 42-61-00; e-mail: ddv.edu@gmail.com)

Михайленко Ирина Владимировна – врач-неонатолог, старший научный сотрудник ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: Mihalenko.irina@yandex.ru)