

Ю. А. Волчек

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С ПОМОЩЬЮ САМООБУЧАЮЩИХСЯ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

**Научные руководители: канд. мед. наук, ассист. Н. В. Карлович,
ассист. О. Н. Шишко**

Кафедра эндокринологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Изучены клинические и лабораторные особенности вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с сахарным диабетом 1 типа для создания самообучающихся искусственных нейронных сетей.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, вторичный гиперпаратиреоз.

Resume. Clinical and laboratory features of secondary hyperparathyroidism in patients with type 1 diabetes have been studied to create self-development artificial neural networks

Keywords: type 1 diabetes mellitus, secondary hyperparathyroidism.

Актуальность. Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенной причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии [1]. При прогрессировании диабетической нефропатии (ДН) происходит нарушение всех этапов регуляции фосфорно-кальциевого обмена, приводящих к формированию компенсаторного вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) как приспособительного механизма к длительным гипокальциемии и гиперфосфатемии [2]. Несмотря на наличие многочисленных исследований, указывающих на ряд патологических процессов, ассоциированных с развитием ВГПТ, в настоящее время отсутствуют достоверные данные, касающихся факторов риска данного осложнения у пациентов СД 1 типа при прогрессировании ДН. Изучение значимых клиничко-лабораторных параметров может быть использовано в качестве создания разнообразных методик своевременной диагностики и прогнозирования других множественных осложнений со стороны различных органов и систем.

Цель: определить факторы, ассоциированные с развитием ВГПТ у пациентов СД 1 типа с ДН.

Задачи:

1. Изучить особенности клиничко-лабораторных параметров ВГПТ у пациентов с СД 1 типа.
2. Определить наиболее значимые предикторы выявленных статистически различий, ассоциированных с развитием ВГПТ.
3. Создать и оценить функциональную эффективность модели многослойного перцептрона с результатами множественного регрессионного анализа как способа диагностирования ВГПТ у пациентов с СД 1 типа.

Материал и методы. На базе УЗ «Минский городской клинический эндокринологический диспансер» был проведен ретроспективный анализ 74 амбулаторных карт пациентов с СД 1 типа за 2013–2016г. Критериями исключения были выбраны неспецифические поражения почек, кетоацидотическое состояние, отсутствие заме-

стителной почечной терапии и приема препаратов Са и витамина Д3. ВГПТ диагностировался у обследуемых при превышении уровня паратгормона (ПТГ) целевых значений соответственно стадии ХБП [3]. Общее количество единиц наблюдения составило 96 числовых параметра, представленных закодированными антропоморфометрическими, анамнестическими и лабораторно-инструментальными данными. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 for Windows, SPSS Statistics 23.0. В рамках данной работы создана модель многослойного персептрона с помощью модуля «NeuroPro 0.25» в среде Delphi 7, основанная на программе поддержки принятия решения (ПППР) и обученная с учителем по алгоритму обратного распространения ошибки, позволяющая по набору определенных клиничко-лабораторных параметров диагностировать наличие ВГПТ у исследуемого пациента.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от стадии ХБП обследуемые распределялись следующим образом: ХБП 1 - 12,2% (9), ХБП 2 – 43,2 (32), ХБП 3 – 29,7 (22), ХБП 4 – 12,2 (9) и ХБП 5 2,7% (2) соответственно. Нормальный уровень ПТГ определен у 56 пациентов (75,7%) (группа «ВГПТ-»), у 18 (24,3%) выявлен ВГПТ (группа «ВГПТ+») (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп исследования

Параметры	«ВГПТ+»	«ВГПТ-»	p
Общее количество, n	18	56	
Возраст, лет, M±m	46,67±18,23	40,22±11,13	0,25
Пол, м/ж, n, %	6 (33,3%)/ 12 (66,7%)	22 (39,3%)/ 34 (60,7%)	0,66
Стаж заболевания, ле	25,57±9,09	22,93±7,72	0,28
Нейропатия, n, %	12 (66,7%)	27 (48,2%)	0,18
Ретинопатия, n, %	12 (66,7%)	25 (44,6%)	0,11
АГ, n, %	12 (66,7%)	12 (21,4%)	0,00
Анемия, n, %	6 (33,33%)	0	0,00
Гиперурикемия, n, %	5 (27,8%)	1 (1,8%)	0,00
Гиперфосфатемия, n, %	4 (22,2%)	0	0,00

У пациентов с ВГПТ достоверно повышены уровни белка ($0,63 \pm 0,68$ г/л), альбумина ($71,11 \pm 68,31$ мг/л), соотношение А/К ($88,86 \pm 15,88$), по сравнению с группой контроля ($0,24 \pm 0,25$ г/л, $40,18 \pm 19,41$ мг/л и $14,41 \pm 22,31$ соответственно) ($p < 0,05$), а уровень креатинина был снижен ($3,56 \pm 3,24$ против $5,28 \pm 2,53$) ($p < 0,05$) в биохимическом анализе мочи. Наличие ВГПТ сопровождалось развитием анемии со снижением уровня Hb ($123,73 \pm 17,38$ г/л, по сравнению с $138,09 \pm 10,52$ г/л в группе «ВГПТ-»). Уровень ПТГ при ВГПТ составил $201,59 \pm 129,98$ пг/мл и $39,21 \pm 16,84$ пг/мл при нормальной функции паращитовидных желез ($p < 0,05$). При сочетании ВГПТ и СД 1 типа также установлено статистически значимое снижение уровня витамина Д3 ($13,59 \pm 10,06$ нг/мл и $21,35 \pm 7,26$ нг/мл, $p < 0,05$), повышение концентрации остеокальцина ($125,05 \pm 97,27$ нг/мл в группе «ВГПТ+» и $38,77 \pm 21,85$ в группе «ВГПТ-», $p < 0,05$) и в-кросс-лапс ($1,07 \pm 0,61$ нг/мл и $0,48 \pm 0,24$ нг/мл, $p < 0,05$). Изменения показателей биохимического анализа крови представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп обследованных пациентов по результатам биохимического анализа крови

Показатель	Группа		p
	«ВГПТ+»	«ВГПТ-»	
Мочевина, ммоль/л	13,20±8,23	6,61±1,99	0,00
Креатинин, мкмоль/л	198,41±92,14	92,15±23,56	0,00
pСКФ МДРД, мл/мин	35,38±22,72	71,00±18,91	0,00
Mg, ммоль/л	0,78±0,09	0,82±0,05	0,04
Na, ммоль/л	138,99±2,20	141,16±2,95	0,00
P, ммоль/л	1,41±0,50	1,16±0,19	0,04
Fe, мкмоль/л	10,01±3,81	13,37±4,39	0,00
ТАГ, ммоль/л	1,37±0,77	1,23±1,26	0,00
Общ. Белок, г/л	66,88±4,02	69,78±2,96	0,00
Альбумин, г/л	36,22±3,53	39,46±2,51	0,00
Мочев.к-та, мкмоль/л	339,78±78,45	268,99±63,14	0,00
HbA1c, %	7,93±1,35	8,90±1,31	0,05

Для более детального изучения взаимоотношений между уровнями маркеров ПЩЖ, костной деструкции и образования, ОПН и риском развития ВГПТ был применен ROC-анализ. При построении ROC-моделей были получены характеристические кривые определения «порогов отсечения» при статистической значимости $p < 0,05$. Значение витамина Д3 менее 12,8 нг/мл предсказывает развитие ВГПТ с чувствительностью 88,5% и специфичностью 63,6% (AUC=0,818), пороговые уровни для остеокальцина и в-кросс-лапса составляют 40,13 и 0,42 нг/мл соответственно (AUC=0,846 и AUC=0,871).

Оценено взаимное влияние выявленных статистически различий и уровнем ПТГ в группе пациентов с установленным диагнозом ВГПТ. Выявлена достоверная ($p < 0,05$) корреляционная зависимость между уровнем ПТГ от концентрации белка ($r=0,50$) в моче; креатинина крови ($r=0,50$); остеокальцина ($r=0,65$) и В-кросс-лапс ($r=0,49$).

Учитывая наличие различий между двумя группами в результате проведенного сравнительного анализа на основании расчета отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ), были выделены показатели, ассоциированные с развитием ВГПТ у пациентов СД 1 типа (таблица 3).

Таблица 3. Факторы, связанные с развитием ВГПТ у пациентов СД 1 типа с ДН

Показатель	ОШ	95% ДИ
Мочевина, ммоль/л	21,67	8,90-52,73
Креатинин, мкмоль/л	16,54	5,25-52,06
Эр, 103/ л	11,00	5,34-22,64
А/К мочи, мг/г	7,50	3,50-16,08
P, ммоль/л	6,79	3,29-14,02
Мочев.к-та, мкмоль/л	5,40	2,32-12,56
Остеокальцин, нг/мл	2,79	1,11-7,04
ОАМ, Белок, г/л	2,78	0,89-8,66
СОЭ, мм/ч	2,44	0,89-6,67

ОАМ, Альбумин, мг/л	2,42	0,62-9,39
в-кросс-лапс, нг/мл	2,10	0,83-5,27
ТАГ, ммоль/л	1,04	0,18-5,96

В результате множественного регрессионного анализа установлено, что вероятность развития ВГПТ по выявленным предикторам у пациентов СД 1 типа составляет 57 % ($R^2=0,57$ при $p<0,00$ и стандартной ошибке оценки 0,28). Это позволяет предположить существование других детерминант, модулирующих выраженность реакции ПЖЩ на существование ДН.

Для создания модели ИНС были сформированы две группы: 1 – обучающая группа ($n=37$) с классами «ВГПТ+» (29,73%, $n=11$) и «ВГПТ-» (70,27%, $n=26$); 2 – тестирующая ($n=37$), классы «ВГПТ+» (18,92%, $n=7$), «ВГПТ-» (81,08%, $n=30$). При предъявлении на вход векторов классов 1 и 2 в процессе обучения многослойного персептрона на выходе были получены диаграммы вероятностей принадлежности данного вектора к определенному классу (рисунок 1).

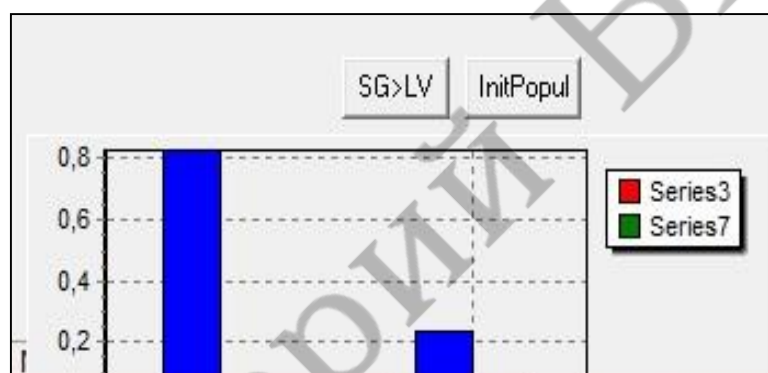


Рисунок 1 – Результат обучения нейросети у пациента с ВГПТ

В процессе обучения выявлены отклонения, общим числом – 4. Наличие ошибок обучения свидетельствует о существовании у пациентов скрытых для клинического обзора факторов, которые позволили программе отнести их к другому классу, а также необходимости наличия всех параметров, дающих полное представление о пациенте, в связи с особенностью ИНС устанавливать неизвестные, но при этом значимые, закономерности. В результате последующего тестирования набором примеров с ответами, не входящими в обучающую выборку, ошибка определения наличия ВГПТ составила 40%. Поэтому только совместное использование знаний и опыта специалиста при машинном обучении может дать хороший результат в дальнейшем совершенствовании ИНС, также как и необходимость подбора только значимых диагностических параметров.

Выводы:

1 По результатам проведенного исследования клиничко-лабораторные данные при ВГПТ в большей степени характеризуются изменениями биохимического анализа мочи, крови. Наиболее значимыми показателями являются остеокальцин и В-кросс-лапс.

2 Созданная модель многослойного персептрона с наличием 3 скрытых слоев и обученная по алгоритму обратного распространения ошибки является приемлемой

моделью для обучения ИНС с целью дальнейшего использования у пациентов с ВГПТ.

3 Возможность прогнозирования ВГПТ у пациентов с СД 1 типа по выявленным статистически параметрам в совокупности при помощи регрессионного анализа составляет 57%, а правильность диагностики нейросетью – 60%, что свидетельствует о сопоставимости данных методов.

Y. A. Volchek

**PREDICTION OF CLINICAL COURSE OF THE SECONDARY
HYPERPARATHYROIDISM IN TYPE 1 DIABETIC PATIENTS USING
ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS**

*Tutors: assistant N. V. Karlovich,
assistant O. N. Shyshko*

*Department of Endocrinology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Diabetické ochorenie obličiek 3. Štádia – laboratórne markery minerálovej a kostnej poruchy / A. Klimentová, I. Ságová, D. Prídavková i dr. // Vnitř Lék, 2016. – 62(6). – S. 442-448
2. Хантакова, Е. А. Факторы, ассоциированные с развитием вторичного гиперпаратиреоза у больных сахарным диабетом 1-го типа с диабетической нефропатией / Е. А. Хантакова // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Том 13. – № 2. – С. 54-60.
3. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines [Электронный ресурс] / National Kidney Foundation. – Электрон. данные. – NY, 2016 – Режим доступа: http://www.kidney.org/profession-als/kdoqi/guidelines_bone/index.htm.