

Россиев Дмитрий Анатольевич

Самообучающиеся нейросетевые экспертные системы в медицине: теория, методология, инструментарий, внедрение

По мотивам диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Красноярск – 1995-2000

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА I. НЕЙРОСЕТЕВЫЕ КОМПЬЮТЕРНЫЕ ЭКСПЕРТНЫЕ СИСТЕМЫ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	8
ГЛАВА II. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ НЕЙРОСЕТЕВЫХ ЭКСПЕРТНЫХ СИСТЕМ	15
II.1. Задачи, решаемые нейронными сетями	15
II.2. Архитектура нейронной сети	16
II.3. Функционирование нейрона	17
II.4. Функционирование нейросети	18
II.5. Общая схема обучения нейронной сети	19
II.6. Обучение нейросетей-классификаторов	19
II.7. Обучение нейросетей-предикторов	22
II.8. Методологические аспекты обучения нейросетей	23
II.9. Тестирование примеров	24
II.10. Общие аспекты создания медицинских нейросетевых экспертных систем	25
II.11. Постановка задачи	27
II.12. Представление обучающих данных	28
II.13. Инициализация нейронной сети	29
II.14. Стратегия и тактика обучения нейронных сетей	35
II.15. Дополнительные возможности нейросетей и автоматизированные стратегия и тактика обучения	38
II.16. Основные положения теории и методологии создания нейросетевых медицинских экспертных систем	41
ГЛАВА III. ПРОГРАММНЫЙ ИНСТРУМЕНТАРИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НЕЙРОСЕТЕВЫХ ЭКСПЕРТНЫХ СИСТЕМ	41
ГЛАВА IV. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА	42
IV.1. Постановка задачи	44
IV.2. Обучающая выборка и входные параметры	45
IV.3. Прогнозирование факта и времени возникновения фибрилляции предсердий	47
IV.4. Прогнозирование возникновения перикардита	52
IV.5. Прогнозирование факта и времени возникновения тромбозов и эмболий	53
IV.6. Прогнозирование факта и времени возникновения или усугубления сердечной недостаточности	55
IV.7. Изучение влияния исследуемых параметров на прогноз осложнений инфаркта миокарда	56
ГЛАВА V. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА	60
V.1. Методы диагностики увеальных меланом	60
V.2. Метод исследования пигмента ресниц для диагностики увеальных меланом	61
V.3. Формальный способ интерпретации данных метода	62
V.4. Постановка задачи	62
V.5. Входные параметры и обучающая выборка	63
V.6. Оценка эффективности методов диагностики меланомы хориоидеи	65
V.7. Оценка эффективности метода диагностики меланом сосудистого тракта глаза с помощью изучения пигмента ресниц	66
V.8. Комплекс нейронных сетей	67
ГЛАВА VI. МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЕГО НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ ТРОМБАНГИИТОМ	70
VI.1. Характеристика обследованных больных	71
VI.2. Обучающие параметры и ответы	73
VI.3. Постановка задачи	75
VI.4. Статистическая обработка данных в исследуемых подгруппах	79
VI.5. Создание и обучение нейронных сетей	80
VI.6. Анализ значимости обучающих параметров	80
VI.7. Минимизация набора входных параметров	81
VI.8. Тестирование экспертной системы	83
ГЛАВА VII. НЕЙРОСЕТЕВАЯ ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ "ОСТРОГО ЖИВОТА"	84
VII.1. Характеристика исследованных клинических примеров	85

VII.2. Постановка задачи.....	90
VII.3. Результаты и обсуждение.....	91
VII.4. Минимизация обучающих параметров.....	93
ГЛАВА VIII. НЕЙРОСЕТИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ.....	95
VIII.1. Постановка задачи и результаты обучения нейросетей.....	95
VIII.2. Применение обученных нейросетей для изучения иммунореактивности при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ЛИТЕРАТУРА.....	105

Введение

Повышение эффективности работы лечебно-профилактических учреждений, особенно в условиях медицинского страхования, во многом связано с преобразованием всех аспектов деятельности и оформлением их в виде четкой и высокопроизводительной системы технологий.

В понятие технологии мы включаем 5 требований - элементов, которые должны быть проработаны для оптимизации, например, лечебной или диагностической процедуры.

1. Культура участников технологии;
2. Квалификация участников технологии;
3. Информационное обеспечение технологии;
4. Методология;
5. Техническое обеспечение технологии.

В последнее время очень сильно возрастает значение информационного обеспечения. Оно становится критическим фактором развития технологий практически во всех областях знания. Это связано со следующими основными особенностями современного производства: максимальное разделение труда, особенно в сложных наукоемких производствах; постоянно увеличивающиеся объемы информации, требующие быстрой обработки; повышающиеся требования к качеству продукции и услуг; внедрение технических средств. Поэтому разработка и внедрение высокопроизводительных информационных систем является на сегодняшний день одной из самых актуальных задач.

Массовый выпуск персональных компьютеров, снижение их стоимости и доступность самого разнообразного программного обеспечения позволили повысить качество технологий во многих областях медицины. Анализ особенностей применения персональных ЭВМ в медицинских учреждениях показывает, что наибольшее использование компьютеров идет в следующих направлениях: обработка текстовой документации, хранение и обработка баз данных, статистика и финансовые расчеты. Отдельный парк персональных ЭВМ используется совместно с различными диагностическими и лечебными приборами, которые оперируют с данными сложного характера.

В подавляющем большинстве этих областей использования ЭВМ применяют стандартное программное обеспечение - текстовые редакторы, системы управления базами данных, статистические пакеты и прочее. Однако, общеизвестно, что некоторые из важнейших участков лечебно-диагностических технологий практически не используют ЭВМ. Прежде всего это диагностика, назначение лечебных мероприятий, прогнозирование течения заболеваний и их исходов. Причины слабого применения компьютеров в этих областях носят чрезвычайно сложный характер и постоянно дискутируются многими исследователями. Рассмотрим основные из них.

1. Отсутствие технической базы. Причина носит временный характер, так как с развитием и снижением стоимости ЭВМ они получают все большее распространение.

2. Отсутствие компьютерной грамотности у участников технологий. Подобно предыдущей, эта причина вскоре также потеряет свою актуальность в связи со становлением информационного общества.

3. Психологический аспект. Наиболее серьезная причина, связанная с характером работы врача. С одной стороны, врач является исследователем, и его работа носит творческий характер. С другой стороны, врач несет прямую ответственность за результат своей деятельности. Исходя из этого, врач, принимая решение о диагнозе или назначении лечебных мероприятий, опирается на знания и опыт, причем как свои собственные, так и коллег,

являющихся для него авторитетом. Очень важно при этом обоснование решения, если оно подсказывается со стороны. Результат, подсказанный компьютерной программой, работающей по алгоритму, созданному другим человеком, как показывает практика, во многом лишает исследователя творческой инициативы. Навязанное таким образом решение, даже будучи достоверным, психологически подвергается серьезному сомнению.

4. Особенности медико-биологической информации. Еще одно серьезное препятствие на пути внедрения информационных технологий в медицину заключается в том, что большинство медицинских данных имеют описательный характер, т.е. выражаются с помощью формализмов, подверженных крайней вариативности. Оставшаяся часть данных, даже выражаемая с помощью чисел, также в большинстве случаев не может быть упорядочена и классифицируема, т.к. изменяется в зависимости от клинических традиций различных школ, геосоциальных особенностей регионов и даже отдельных учреждений, а также от времени.

Таким образом, указанные причины определяют крайне слабое использование существующих медицинских систем принятия решений и огромные трудности в разработке новых.

Исходя из вышесказанного, все задачи, решение которых актуально в медицинских технологиях, можно подразделить на две большие категории.

1. Задачи, решаемые по четким алгоритмам. К этой категории относятся задачи делопроизводства, хранения и обработки информации. Они с успехом решаются с помощью стандартного программного обеспечения, быстро и широко распространяющегося.

2. Задачи принятия решений, результат в которых выводится исходя из опыта и знаний. Для этого класса задач характерен очень сложный алгоритм, и чаще всего - полная невозможность его актуализировать.

Поэтому можно выделить два способа решения задачи - логический и интуитивный. Логический метод оперирует набором формальных правил [109], интуитивный - накопленным опытом. При решении задачи первым способом она обычно разбивается на подзадачи, каждая из которых, в свою очередь, разбивается на несколько элементарных функций с известным алгоритмом вычислений. Зная алгоритм каждой элементарной функции, можно решать сложнейшие задачи, соединяя элементарные функции в нужной последовательности. Традиционное программирование как раз и обеспечивает такую возможность. При попытке применить такой метод к решению интуитивных задач программист может столкнуться с невозможностью выделить алгоритм элементарной функции или вообще разбить задачу на такие функции.

Современный компьютер, обрабатывая информацию с большой скоростью, делает это на основе алгоритмов, написанных программистом. Естественно, что с усложнением задач резко возрастает время, затрачиваемое на написание алгоритмов их решения. Поэтому трудности разработки экспертных систем определяется уже не техническими, а человеческими факторами.

Растущие объемы информации, появление новейших диагностических и лечебных технологий требуют принципиально иных подходов к обработке и интерпретации медицинских данных, возможности накопления, хранения и использования опыта квалифицированных специалистов. Аналогично, для научных исследований в медицине уже совершенно недостаточно использовать стандартные наборы статистических методов для обработки материала. Требуются универсальные инструменты с возможностью гибкой постановки задач, применимые ко всем областям биологии и медицины, обладающие большой информационной емкостью и помехоустойчивостью, не нуждающиеся в длительном времени для разработки. Всем вышеперечисленным требованиям могут отвечать системы, способные самонастраиваться на решение задач. Созданные только один раз исходно одинаковыми, они должны обучаться решать совершенно различные задачи.

Отсюда вытекает еще один важный вывод. Возможности настройки нового класса экспертных систем должны распространяться вплоть до индивидуального пользователя, например до конкретного врача, имеющего возможность обучать экспертную систему на своем собственном опыте и тех данных, которые доступны этому врачу. Это означает, что необходимо коренное изменение технологии производства таких систем. Существующие традиционные системы принятия решений, основанные на четких правилах вывода, создаются, как правило, группой специалистов, в числе которых - математики, программисты и предметные специалисты, ставящие задачи. Возможности настройки таких систем на конечного потребителя почти всегда сведены к минимуму, и он, приобретая такую систему, часто сталкивается с ее неприменимостью к конкретным условиям его работы (например, другой спектр лабораторных анализов или методов обследования, принятых в данной клинике). Выход - дать специалисту возможность самому конструировать экспертную систему исходя из конкретных условий, собственного опыта и опыта коллег. Такое конструирование должно производиться без знания предметным специалистом математического аппарата, требуя только обычных навыков работы на персональном компьютере. Кроме того, в этой ситуации снимается психологическая проблема доверия к заключениям экспертной системы, которая работает, опираясь на опыт и знания того специалиста, который ее сконструировал, его коллег, которым он доверяет, и реальные данные, которые он сам получил в результате наблюдений.

Мы сформулировали основные требования, которым должны удовлетворять самообучающиеся медицинские экспертные системы принятия решений, диагностики, назначения лечебно-профилактических мероприятий и прогнозирования.

1. Индивидуализация (настройка на традиции клинических школ, геосоциальные особенности региона применения, наборы медико-биологических данных, особенности лечебно-диагностических технологий, индивидуальный опыт и знания специалиста);
2. Динамическое развитие (накопление опыта системы в процессе функционирования, следуя изменениям в пунктах, перечисленных в предыдущем требовании);
3. Возможность перенастройки при резком изменении условий, например, при перенесении в другой регион;
4. Способность к экстраполяции результата. Требование, обратное индивидуальности. Система не должна резко терять качество работы при изменении условий;
5. Возможность конструирования с нуля конечным пользователем (специалист должен иметь возможность придумать совершенно новую экспертную систему и иметь возможность просто и быстро создать ее);
6. “Нечеткий” характер результата. Важное требование, подразумевающее, что решение выдаваемое системой, не должно быть окончательным. Оно может быть, например, вероятностным, или предлагать сразу несколько вариантов на выбор. Это дает возможность специалисту критически оценивать решение системы и не лишает его инициативы в принятии окончательного решения.
7. Экспертная система является только советчиком специалиста, не претендуя на абсолютную точность решения. Она должна накапливать опыт и знания и значительно ускорять доступ к ним, моделировать результат при изменении условий задачи. При этом ответственность за решение всегда лежит на специалисте.

Анализ существующих методов обработки информации и метаалгоритмов решения задач показал, что вышеперечисленным требованиям достаточно хорошо удовлетворяют нейроинформационные технологии, базирующиеся на искусственных нейронных сетях. В основе функционирования нейронных сетей лежат алгоритмы, моделирующие распространение сигналов по нейронам и синапсам нервной системы. Существует достаточно большой набор архитектур и метаалгоритмов функционирования нейронных сетей, при этом задачи, решаемые современной нейроинформатикой, в большинстве случаев требуют подгонки архитектуры и алгоритмов обучения нейросетей под определенный класс задач или даже конкретную задачу. Поэтому, разработка универсальной технологии создания медицинских экспертных систем, включающей оптимизацию архитектур и метаалгоритмов функционирования нейронных сетей, теоретические и методологические основы функционирования нейросетей при работе с медико-биологической информацией, является актуальной задачей.

Цель исследования.

Разработка теории и методологии создания медицинских самообучающихся нейросетевых экспертных систем принятия решений, диагностики и прогнозирования для практического здравоохранения, медико-биологических научных исследований; создание и внедрение в практику приложений.

Задачи исследования.

1. Изучение свойств и поведения нейронных сетей при решении задач, связанных с медико-биологическими параметрами;
2. Оптимизация структуры и параметров нейронных сетей для решения задач медицинской диагностики и прогнозирования;
3. Разработка методов оценки информативности медико-биологических параметров нейронными сетями;
4. Создание универсальной компьютерной программной среды (инструментария) для разработки самообучающихся медицинских экспертных систем;
5. Создание и внедрение нейросетевых экспертных систем медицинской диагностики, прогнозирования и принятия решений.

Структура (архитектура) искусственных нейронных сетей, состоящих из большого числа простых элементов (нейронов - чувствительных и моторных) и межнейронных связей (синапсов), похожа (конечно, в очень упрощенном виде) на структуру нервной системы. При функционировании искусственной нейронной сети также моделируются базовые процессы, происходящие в нервной системе - поступление информации из внешнего мира в нейросеть, обмен нейронов сигналами через синапсы, вывод информации из нейросети во внешний мир.

Задачи медицинской диагностики и прогнозирования не имеют четких (явных) алгоритмов решения. В условия таких задач входит большое число сложно комбинирующихся факторов. Способ решения этих задач человеком лишь в малой степени основан на четких правилах. В основном используется опыт (явная или неявная память о предыдущих ситуациях), подразумевающий правильное решение не только в случае повторения ситуации, но и при возникновении совершенно новой, не встречавшейся ранее ситуации.

Таким образом, нейронные сети, работая по неявным алгоритмам и решая задачи, не имеющие явного решения, достаточно хорошо моделируют (конечно, только внешне) способ принятия решений человеком. Однако принципиальные различия работы нейронной сети и глубинного функционирования сознания и подсознания никак не отражается на конечном результате, поэтому при разработке нейроинформационных технологий не ставятся задачи достижения как можно большего структурного и функционального сходства искусственных объектов и реального мозга. Разработка архитектуры и алгоритмов нейронных сетей не базируется на моделировании структуры и физиологии головного мозга, а исходит из целей функционирования создаваемой системы. Появление некоторого сходства является, по-видимому, проявлением некоторых общих закономерностей, а никак не результатом сознательного действия. Поэтому, разработка теории и методологии создания нейросетевых экспертных систем в медицине и биологии является движением в сторону создания искусственного интеллекта, базирующегося не на принципах копирования структуры (как показали многочисленные попытки, этот путь никуда не привел), а на концепции постановки и достижения целей.

Нейросеть имеет определенное сходство с биологическими объектами еще и потому, что обладает “поведением”, не поддающимся абсолютно точному прогнозированию. Этот факт связан с тем, что нейросеть, имеющая даже всего несколько нейронов, может иметь многие миллиарды различных состояний, причем каждое состояние приведет к уникальному ответу нейросети после подачи ей информации из внешнего мира. Поэтому изучение закономерностей функционирования нейросетей при их работе с медико-биологической информацией также является актуальной задачей, так как может открыть совершенно новые области их применения.

Нейросети могут служить в качестве математического инструмента для научных исследований при поиске взаимосвязей и закономерностей в больших информационных структурах, изучения взаимного влияния различных факторов и моделирования сложных динамических процессов. Поэтому разработка методов нейросетевого моделирования и анализа информации также является актуальной задачей.

Практическое применение нейросетей позволяет поставить создание медицинских экспертных систем на качественно иную основу.

1. Прежде всего, самообучающиеся экспертные системы производятся очень быстро. При создании традиционных экспертных систем основное время затрачивается на разработку алгоритма, а сбор данных обычно занимает равное или меньшее время. При конструировании нейросетевых экспертных систем время на разработку фактически определяется длительностью сбора данных: обучение сети занимает минуты, в крайнем случае, часы машинного времени и не требует прямого вмешательства оператора. Кроме того, стартовое обучение может производиться уже на небольшом количестве данных, а их дальнейший сбор может продолжиться уже после создания системы во время ее эксплуатации с доучиванием;
2. Нейросетевые системы могут создаваться непосредственно предметными специалистами, владеющими лишь пользовательскими навыками работы с персональными компьютерами. Это обеспечивается универсальностью предлагаемой архитектуры и метаалгоритмов обучения и функционирования нейросетей при работе с любыми задачами, решаемыми на основе опыта.
3. Программы-эмуляторы нейронных сетей могут работать на обычных широкоиспользуемых персональных компьютерах. Разработанные архитектуры и метаалгоритмы функционирования нейросетей не требуют какой-либо специальной техники;
4. Экспертные нейросистемы чрезвычайно компактны, не требуют большого количества оперативной и постоянной памяти ЭВМ (не вытесняют другие необходимые программы). Не обязательно и хранение банков данных, на которых обучалась система.
5. Экспертные нейросистемы динамично развиваются в процессе использования, накапливая опыт многих специалистов и/или обучаясь на реальном фактическом материале.
6. Нейросетевые системы могут работать в условиях недостаточной информации, что в медицине является обычной ситуацией, когда, например, отсутствуют данные каких-либо анализов или методов обследования или сведения из анамнеза пациента.
7. Нейронные сети могут работать с информацией любого типа, вплоть до субъективных определений. Требуется лишь элементарная, достаточно произвольная кодировка в числовой вид.

8. Время выдачи ответа обученной нейросетью (с момента подачи ей условий задачи) исчисляется долями секунды, что позволяет применять нейротехнологии в системах, работающих в режиме реального времени и требующих практически мгновенного решения задачи.
9. Экспертные нейросистемы обладают большой гибкостью, например, при использовании в разных регионах с различными характеристиками, влияющими на здоровье, а следовательно, и на показатели нормы и патологии, одна и та же система будет работать одинаково хорошо после адаптации (дообучения на локальных данных).
10. Обученная нейросистема может использоваться как инструмент для моделирования и изучения объектов, с которыми она связана.
11. Применение нейросетевых систем позволит значительно ускорить работу специалистов, освободив большое количество времени, повысить качество профилактических, лечебных и диагностических технологий.
12. Гибко настраиваемые на конкретное лечебное учреждение нейросетевые экспертные системы прогнозирования позволят оптимизировать планирование лечебных и профилактических мероприятий как конкретным больным (профилактика осложнений), так и по лечебному учреждению в целом, что приведет к повышению качества медицинских услуг и снижению затрат.
13. Применение нейросетевых экспертных систем для прогнозирования медико-социальных и демографических показателей позволит повысить качество технологий в организации медицинской помощи населению и планировании здоровья.
14. Возможность нейронных сетей анализировать информацию (в частности, определять важность и информативность медико-биологических данных) позволит оптимизировать различные диагностические технологии (отказ во многих случаях от дорогостоящего и ненужного обследования), а также технологии разработки медико-экономических стандартов.

В результате проведенных исследований разработаны теоретические и методологические основы создания нейросетевых медицинских экспертных систем. Их ядром являются полносвязные сигмоидные нейронные сети, обучающиеся по усовершенствованному метаалгоритму двойственного функционирования, позволившему увеличить скорость обучения в 1000-10000 раз.

Изучение работы практических врачей с персональными компьютерами, отработка интерфейсов программного обеспечения привели к созданию базового инструментария, предназначенного для конструирования нейросетевых программ пользователями-медиками. Разработанный автором программный комплекс AcceStat-2000 "NeuroMaster" может применяться не только для создания профессиональных экспертных систем, но и для проведения исследований медико-биологических данных с помощью нейросетей (проверка гипотез, поиск гипотез, моделирование, оптимизация).

С помощью пакета комплекс AcceStat-2000 "NeuroMaster" разработаны и апробированы на практике нейросетевые экспертные системы прогнозирования осложнений инфаркта миокарда, назначения лечения и прогнозирования его непосредственных исходов у больных облитерирующим тромбангиитом, ранней диагностики меланом хориоидеи, дифференциальной диагностики "острого живота" и др.

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработаны теория и методология создания самообучающихся медицинских экспертных систем, заключающаяся в обучении полносвязных сигмоидных нейронных сетей двух типов - классификаторов и предикторов - на основе наборов примеров с известными ответами и обучающими параметрами, нормированными на диапазон $[-1...1]$.
2. Экспертные системы, создаваемые согласно разработанной методологии, обладают способностью постоянного доучивания в процессе работы, не требуя от пользователя формализации и алгоритмизации правил вывода.
3. Создан программный инструментарий - программа AcceStat-2000 "NeuroMaster", предназначенная для создания медицинскими специалистами экспертных систем, накапливающих индивидуальный и коллективный опыт и/или обучающихся на реальных данных, полученных путем измерений и наблюдений.
4. Сконструированы и внедрены в практику нейросетевые экспертные системы: прогнозирования осложнений инфаркта миокарда; назначения лечения и прогнозирования его непосредственных исходов у больных облитерирующим тромбангиитом; ранней диагностики меланом хориоидеи; дифференциальной диагностики "острого живота".

Работа выполнена в Красноярской Медицинской Академии на кафедре медицинского страхования, менеджмента и маркетинга.

По теме диссертации опубликовано 70 работ в центральной, местной и зарубежной печати. Список работ приводится в Приложении 3.

Автор благодарит профессора М.И.Гульмана, профессора В.И.Лазаренко, профессора А.А.Модестова, профессора В.В.Фефелову, профессора В.А.Шульмана за поддержку и помощь в организации исследований.

Особую благодарность автор выражает научному консультанту, профессору А.Н.Горбаню.

Глава I. Нейросетевые компьютерные экспертные системы в медицине (обзор литературы)

Разработка математических методов решения медико-биологических задач ведется уже не одну сотню лет. Учеными предложено огромное количество способов проверки гипотез и продукции выводов. В истории разработки этих методов прослеживаются два периода наибольшего интереса теоретиков и практиков. Первый период наблюдался в 60-е годы, когда были разработаны методы анализа, получившие некоторое распространение и вызвавшие волну публикаций. Среди них - анализ Вальда [19], применяющийся до сих пор, матричные алгоритмы, основанные на анализе присутствия или отсутствия признаков [18], методы правдоподобия (анализ частот встречаемости признаков при двух или более заболеваниях [241]), алгоритмы, основанные на логике фазового интервала (состояние выражается в виде совокупности точек в пространстве признаков [17,18]), вероятностные методы [308]. Довольно широкую популярность приобрели алгоритмы, основанные на поиске клинического прецедента [4]. Общим признаком, объединяющим все эти и другие традиционные методы, несмотря на их разнообразие, является наличие явных алгоритмов принятия решений [28]. “Диагностический алгоритм включает в себя совокупность правил, определяющих порядок переработки медицинской информации с целью постановки диагноза” [64]. Несмотря на то, что наиболее популярные методы до сих пор активно используются в теоретической биологии и медицине [53,55], в практической медицине они не нашли широкого применения. Это связано, во-первых, с тем, что методы, ориентированные на обработку групповых данных, слабо применимы к отдельным объектам, а во-вторых, с особенностями самой медико-биологической информации [125]. Решения в медицинских и биологических задачах зависят от огромного количества неодинаковых по значимости факторов [70,91]. Поэтому, даже если удастся выстроить правила вывода, связывающие условия задачи с решением, метод, как правило, хорошо работает только на той группе объектов, на которой производились исследования. Естественно, создать универсальный алгоритм невозможно, и при использовании метода для другой подобной группы объектов его приходится полностью переконструировать практически заново.

Многолетние исследования, проводимые с самыми различными явными алгоритмами, показали, что медицинские задачи, имеющие неявный характер, решаются явными методами с точностью и удобством, совершенно недостаточными для широкого практического использования в конкретных задачах диагностики, прогнозирования и принятия решений [65].

Поэтому в настоящее время наблюдается второй всплеск интереса к диагностическим системам. Он направлен на принципиально новое поколение решающих алгоритмов, являющихся неявными и обладающих способностью к самонастройке [270], которая может осуществляться на минимальном количестве данных [202]. Основной группой таких алгоритмов, развиваемой сейчас наиболее интенсивно, являются нейросетевые методы [120,295].

Поиски и изучение неявных алгоритмов, позволяющих автоматически накапливать и затем использовать опыт при обучении [178], продолжаются уже более 100 лет [54]. Однако первые серьезные попытки создания нейронных сетей были сделаны в 40-50-х годах, когда У.Маккалох и У.Питтс выдвинули основные положения теории работы головного мозга. Естественно, что с появлением дешевых ЭВМ произошел резкий скачок в этой области [34], которая в начале 80-х годов сформировалась в целую науку - нейроинформатику [305].

Неявные задачи медицины и биологии явились идеальным полем для применения нейросетевых технологий, и именно в этой области наблюдается наиболее яркий практический успех нейроинформационных методов [129,201,221].

Перейдем теперь к рассмотрению нейросетевых приложений для биологии и медицины, созданных различными авторами. Общая черта, объединяющая приводимые ниже примеры - отсутствие единой универсальной технологии создания таких приложений. В публикуемых разработках используются самые разнообразные архитектуры [103,135,211] и алгоритмы функционирования нейронных сетей. Это приводит к тому, что для почти для каждой задачи разрабатывается своя собственная архитектура, и часто - уникальный алгоритм или уникальная модификация уже существующего. С точки зрения практического применения такие экспертные системы почти не отличаются от традиционных программ принятия решений; предложены даже методы преобразования традиционных экспертных систем в нейросетевые [231]. Их разработка требует участия специалистов по нейроинформатике, а возможности конструирования пользователем практически отсутствуют. Это делает такие системы чрезвычайно дорогими и не очень удобными для практического применения, поэтому в публикациях авторы в основном сравнивают качество работы нейросетевых алгоритмов и традиционных систем, работающих по правилам вывода.

Наибольший интерес для практического здравоохранения представляют системы для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний [117]. При этом для принятия решений могут использоваться самые разнообразные данные - анамнез, клинический осмотр (создаются экспертные системы диагностики, ограничивающиеся только этим набором [288]), результаты лабораторных тестов и сложных функциональных методов. Список областей медицины, в которых начали применяться новые технологии, чрезвычайно обширен и продолжает расти.

В области пульмонологии начаты исследования по применению нейронных сетей для дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний легких [111,161]. Конструируемая система обучается различать 9 диагнозов по 20 параметрам клинического состояния и данным рентгенографии.

Появились работы с применением нейротехнологий для диагностики астмы [261], острой тромбоэмболии легких [271,309], рака легких [149].

Несколько работ посвящено решению задачи определения оптимальных параметров искусственного дыхания [114,277,301]. Нейронные сети обучаются поддерживать оптимальный режим вентиляции легких и работают более гибко, чем системы, основанные на жестком алгоритме.

Одним из наиболее интенсивно развиваемых направлений является применение нейросетей в кардиологии.

В Италии разработана чрезвычайно интересная экспертная система для диагностики и лечения артериальной гипертонии [143,276]. Система включает в себя три нейросетевых модуля, причем ответы одних являются входными данными для других. В начале исследования больному проводят измерение систолического и диастолического давления каждые полчаса в течение суток. Данные за каждый час усредняются. Таким образом, образуется массив из 48 величин артериального давления (по 24 для систолического и диастолического). После этого первый модуль, состоящий из двух трехслойных нейросетей (в каждой из которых 2 входных, 4 "скрытых" и 24 выходных нейрона), на основании данных о поле и возрасте больного рассчитывает аналогичные "должные" величины и сравнивают их с реальными. Параллельно второй модуль (двухслойная нейросеть с 17 входными и 4 выходными нейронами) на основании клинических данных (симптоматика, анамнез) рассчитывает возможные сочетания гипотензивных лекарственных средств, которые могут быть использованы для лечения данного больного. Данные, снятые с выходов обоих модулей, вместе с клиническими данными подаются на вход последнего, третьего модуля (6-слойная нейросеть). Этот модуль оперирует 4 группами гипотензивных препаратов (диуретики, бетаадреноблокаторы, ингибиторы ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов). Цель - назначить суточный (почасовой) график приема больным лекарств каждой (если требуется) из 4 групп. Поэтому этот модуль имеет 96 выходных нейронов (4 препарата x 24 часа). С каждого выходного нейрона снимается доза, соответствующая одному препарату, назначаемому на данный час суток. Естественно, что в реальной ситуации большинство выходных данных равны нулю. Таким образом, создается оптимальная для пациента схема лечения гипертонии. Нужно отметить, что система учитывает некоторые особенности приема препаратов больными, например, затруднение приема препаратов ночью (назначает ночной прием только в крайних случаях), запрет на назначение мочегонных лекарств на ночь. Отличительной чертой системы является возможность пользователя (врача) передавать нейронной сети свой опыт. Для этого создателями программы предусмотрен специальный блок, который выводит на экран компьютера суточные кривые артериального давления и предлагает врачу ввести в компьютер суточную схему приема гипотензивных препаратов в необходимых, по его мнению, дозах. Введенный пример помещается в базу данных. В любое время можно инициировать доучивание нейронных сетей с новыми примерами.

В работе [133] описывается нейронная сеть для диагностики коронарного атеросклероза на ранних стадиях. Диагноз выставляется на основании таких параметров, как пол, возраст, вес, рост, курительные привычки;

данных семейного анамнеза, наличия у обследуемого диабета, показателей систолического и диастолического артериального давления, уровня холестерина и липопротеидов различных классов в крови.

Большое внимание уделяется применению нейросетей для диагностики атеросклероза [180].

Нейросети могут проводить диагностику и определение стадии атеросклероза по рентгенологическим данным [179] и по акустическим сигналам [105].

В одной из работ приводится метод выявления атеросклеротических бляшек в артериях [188]. Для этого применяется нейросеть, интерпретирующая флюоресцентные спектры, получаемые при исследовании тканей с помощью лазера.

Аналогичным образом проводится диагностика заболеваний периферических сосудов [107], например, определение форм артериита [115]. Описывается нейросетевая диагностика заболеваний мышц по мышечной биопсии [183],

Нейронные сети применены для оценки снабжения тканей кислородом [119] и мозгового кровотока [146,325,326], вентиляции и перфузии легких [291], капиллярного давления легких [219], диагностики микроэмболий мозга по данным транскраниальной доплерографии [296].

Проводится комплекс исследований по использованию нейросетей для диагностики инфаркта миокарда [123,125,126]. Автор приводит данные по чувствительности (77,7%) и специфичности (97,2%) нейросетевого теста. В работе [124], кроме того, с помощью нейронной сети устанавливали диагностическую значимость клинических параметров при диагностике инфаркта миокарда.

Нейросетевой анализ акустических сигналов позволяет проводить диагностику клапанных шумов сердца [197], и оценивать систолическую и диастолическую фазы сердечного сокращения с постановкой предварительного диагноза [121].

Нейросети используются терапевтами для диагностики заболеваний печени по лабораторным данным исследования функций печени [268]; дифференциальной диагностики заболеваний печени [247,336] и желчного пузыря по УЗИ [286], диагностики панкреатита [226], изучения характера камней в почках [320].

Имеются немногочисленные работы по применению нейротехнологий в невропатологии и нейрохирургии, например, для диагностики нарушений слуха [250], изучения болезни Паркинсона [137], определения локализации патологических очагов в мозге [102,150].

Нейропрограммы могут с успехом работать с медицинскими данными, относящимися к субъективным категориям, например, в психиатрии [258]. Оценка субъективных данных дает возможность распознавания психических симптомов [132] и диагностики и изучения некоторых психиатрических симптомокомплексов - деменции [263] и аутизма [153].

Встречаются отдельные работы о попытках нейросетевого моделирования в изучении мужского бесплодия [235], диагностики миеломной болезни [141] и аллергии [145].

Актуальная проблема диагностики злокачественных новообразований, возможно, получит новый уровень осмысления с началом применения нейроалгоритмов. Так, в работе [169] показана 80%-я точность ранней диагностики меланом кожи - одного из самых злокачественных заболеваний. Наличие скрытых метастазов этого же заболевания определяется с помощью нейросетевой интерпретации данных хроматографии мочи [154].

Описываются методы диагностики почечных карцином по данным УЗИ [248] и гепатоцеллюлярных карцином по данным ядерной морфометрии [170], ранняя диагностика рака печени по данным рентгенограмм и ультрасонограмм [246], диагностика и прогноз рака простаты [300], диагностика остеопороза и костных образований, а также дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных костных опухолей [275,285].

По интерпретации данных ядерно-магнитного резонанса проводят диагностику рака кишечника на ранних стадиях [165].

Большое внимание в публикуемых работах уделяется нейросетевой диагностике опухолей молочной железы, представляющих серьезную медико-социальную проблему. Так, по 9 параметрам анализа крови осуществляется дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы [116]. Однако описываемая нейросеть смогла обучиться ставить верный диагноз только у 80% примеров обучающей выборки. Результат тестирования на контрольной выборке - 84% верных диагнозов.

Диагностику опухолей молочной железы проводят также по данным УЗИ [190]. Лечебную тактику у больных с этим заболеванием планирует нейросеть, описанная в [254]. Некоторые авторы проводят нейросетевой прогноз исхода заболевания [281] и появление рецидива [282]. Система, описанная в [322], осуществляет

диагностику рака молочной железы и яичника; прогноз исхода лечения рака яичника с помощью нейросети описан в [222].

Сделаны первые попытки обучения нейронных сетей назначению антимикробной терапии [260].

Одним из серьезных направлений применения нейронных сетей является интерпретация медицинских данных. В последние годы идет бурное развитие новых средств диагностики и лечения. При этом наблюдается как бы "вторая волна" изучения и использования древних, старинных методов, и, наоборот, применение последних технических новшеств. Нередко и те и другие методы при использовании предоставляют врачу массу самых разнообразных данных. При этом встает проблема их грамотной и корректной интерпретации. Поиск глубинных закономерностей между получаемыми данными и патологическими процессами начинает отставать от разработки все новых и новых методов, поэтому применение для этой цели нейросетей может оказаться чрезвычайно выгодным.

В одной из старинных методик диагностики по пульсу используются 14 характеристик пульса, измеряемых с нескольких точек. Распознавание и интерпретация данных требует огромного опыта врача, практически невозможного в современных условиях. Нейросеть была применена для "узкой" диагностики только по одной из точек [236], позволяющей оценивать состояние левой почки. Пульс считывается специальным датчиком, совмещенным с микрофоном. Полученная пульсовая кривая (сфигмограмма) передается в компьютер. Вначале программа анализирует несколько пульсовых волн и выстраивает "среднюю" волну. После этого по 5 точкам этой волны нейронная сеть оценивает состояние левой почки.

Классической проблемой в кардиологии является интерпретация электрокардиограмм, требующая значительного опыта врача [326]. Сотрудники Университета Глазго (Великобритания) ведут исследования по применению нейросетей для ЭКГ-диагностики инфарктов миокарда [332-335]. Входными данными для сетей являются избранные параметры 12-канальной электрокардиограммы и 12-канальной векторкардиограммы (длины зубцов, расстояния между зубцами). Исследователи обучили огромное количество нейросетей (167 сетей для диагностики инфаркта миокарда передней стенки и 139 сетей для инфаркта нижней стенки) на массиве данных из 360 электрокардиограмм. Обученные сети затем тестировали отдельную выборку с заранее известными ответами (493 случая). Одновременно для получения отдельной серии ответов на тестируемой выборке был использован логический метод (с заранее заданным алгоритмом). Затем сравнивались результаты тестирования выборки лучшими нейросетями и с помощью логического алгоритма. Сравнение показало, что во многих случаях чувствительность и специфичность нейросетевого теста оказались выше, чем у логического метода. Авторы делают справедливый вывод, что в случаях, когда логический алгоритм решения задачи все-таки можно выстроить, разумно комбинировать в экспертных системах оба подхода.

Эти же авторы [334] применили нейросети для дифференцировки фибрилляции предсердий от желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, возникающих на фоне синусового ритма.

Интерпретация ЭКГ с помощью нейросетей [138,157,158] была применена для диагностики злокачественных желудочковых аритмий [208]. Трехслойная сеть с 230 входными синапсами была обучена на 190 пациентов (114 с хронической сердечной недостаточностью и 34 с дилатационной миокардиопатией) различать наличие (у 71 пациента) и отсутствие (у 119 пациентов) желудочковой тахикардии. Результаты тестирования сравнивались с логическим методом интерпретации данных. Показано, что нейросетевой тест обладает большей чувствительностью (73% по сравнению с 70 для логического метода) и специфичностью (83 и 59%).

Эти же авторы [209] использовали нейронные сети для интерпретации ЭКГ в диагностике дилатационных кардиомиопатий. В других работах описывается нейросетевая интерпретация ЭКГ для распознавания фибрилляции предсердий [334] и других аритмий [173], детекции QRS-комплекса [329], классификации сегмента ST-T [167], дифференцировки синусового и желудочкового ритма [172].

Интересная работа описывает моделирование применения нейросетей для работы электрокардиостимуляторов (искусственных водителей ритма) [265]. Выпускаемые за рубежом электрокардиостимуляторы задают ритм не жестко, а в зависимости от исходного ритма, генерируемого синусовым узлом сердца. Например, если синусовый узел при какой-либо патологии генерирует недостаточное количество импульсов, водитель ритма компенсирует ритм. Таким образом, электрокардиостимулятор представляет собой систему вход→преобразование→выход, где входом является ритм синусового узла, выходом - собственный ритм электрокардиостимулятора, а преобразование осуществляется по заданному логическому алгоритму. Авторы смоделировали замену логического преобразователя нейронной сетью, так как взаимоотношения между генерацией импульсов в синусовом узле и требуемым ритмом не линейны и применяемые алгоритмы на практике не всегда эффективны. Нейросеть, обученная на 27 здоровых людях в ситуациях с различной физической нагрузкой, показала гораздо лучшую способность задавать ритм, чем логический алгоритм, применяющийся в электрокардиостимуляторе.

Похожую работу по моделированию взаимодействий между сердечным ритмом и кардиостимулятором опубликовали [195].

Нейросети применялись для интерпретации таких достаточно сложных данных, как электроэнцефалограммы [251].

Сконструированы весьма сложные нейросети для анализа данных компьютерной томографии [216] и интерпретации миограмм [213,227,294], по которым нейросети были обучены постановке диагноза нейромускулярных заболеваний [233].

Одной из самых сложных задач для нейросетей в практической медицине является обработка и распознавание сложных образов, например рентгенограмм [243]. В работе [196] описывается экспертная система интерпретации рентгенограмм груди у новорожденных с выбором одного и более диагнозов из 12.

Нейросети обучали также распознаванию рентгенограмм для выявления узловых образований в легких [240,244].

Созданы нейросетевые экспертные системы для классификации опухолей молочной железы (определения, доброкачественная опухоль, или злокачественная) по данным маммографии (сканограмма молочной железы) [176,179,311,323,328,337]. По данным, которые приводят авторы, точность такого вывода до применения нейросети составляла не более 75%. При тестировании системы, нейросеть, анализирующая сканограмму, давала правильный ответ в 100% случаев. При тестировании изображение, получаемое в результате метода, представляется в виде матрицы точек размером 1024x1024 пиксела с 10-битовой шкалой яркости. Изображение подается на нейросеть, имеющую 2 входных, 80 "скрытых" и 2 выходных нейрона. При этом один из выходных нейронов "отвечает" за доброкачественную опухоль, другой за злокачественную. Диагноз определяется в зависимости от выходного нейрона, выдавшего больший по величине ответ. Столь высокий процент правильности распознавания, возможно, случаен, и объясняется недостаточным количеством примеров, использовавшихся при обучении и тестировании нейросети (по 10 примеров). Сеть обучалась методом back-propagation [168,299]. Однако даже при такой малой обучающей выборке нейросеть выигрывала по сравнению с традиционным методом интерпретации сканограммы.

Способом, сходным с описанным выше, нейросети обучали выделению объектов на изображениях, получаемых в результате методов ядерно-магнитного резонанса [143,275].

Несколько работ посвящены нейросетевой обработке лабораторных анализов и тестов. Приводится нейросетевой метод интерпретации лабораторных данных биохимического анализа крови [284]. В работе показаны преимущества нейронных сетей в сравнении с линейным дискриминантным анализом, которым параллельно обрабатывались данные. Описываются обработка нейросетями цитогенетических данных [259] и интерпретация данных иммунного анализа [319].

Нейросети использованы в офтальмологии для интерпретации данных периметрии при диагностике глаукомы [189].

Обилие медицинских данных при применении диагностических методов ставит даже проблему хранения этих данных. Нейросети были использованы и для этого. В работах [252,264] описываются нейросети для компрессии данных электрокардиографического исследования с целью их экономного хранения.

Особое место среди нейросетевых экспертных систем занимают прогностические модели [303], применяемые, например, для прогнозирования исходов заболеваний [304].

В 1990 году американская фирма "Апачи Медикл Системз Инк." установила в реанимационном отделении одной из больниц штата Мичиган экспертную систему "Апачи - III" [96]. Ее цель - прогнозирование исхода заболевания у больных, находящихся в тяжелом состоянии. Для прогноза в компьютер необходимо ввести 27 параметров больного: первичный диагноз, симптомы, степень утраты сознания, наличие или отсутствие СПИД и других заболеваний. После этого система выдает вероятность выживания больного в диапазоне от 0 до 100 процентов. Ценность применения системы заключается в том, что она позволяет очень быстро оценить динамику изменения состояния больного, незаметную "на глаз". Например, можно получить ответ у системы до и после введения какого-либо лекарства, и, сравнив ответы, посмотреть, будет ли наблюдаться эффект от терапии. Без программы же изменение состояния иногда не удастся обнаружить в течение нескольких дней. Тестирование показало, что 95% прогнозов, которые делает программа, сбываются с точностью до 3%, что значительно точнее, чем у лучших врачей. Необходимо отметить, что система была обучена на данных, взятых из историй болезней 17448 пациентов, лечившихся в 40 больницах штата в 1989 году. Очевидно, что если качество работы системы обеспечивается таким большим объемом выборки, возможности перенастройки системы не слишком велики. Идеология авторов, создавших эту систему, заключается в как можно большем охвате различных примеров и вариантов (сбор данных в 40 больницах), а не в возможности индивидуализации системы к конкретной клинике. Поэтому

данная система не способна к подучиванию в процессе работы, опыт "зашит" в нее жестко. Это может быть существенным недостатком при установке программы в регионы, резко отличающиеся по социально-географическим условиям от тех, где проводилось обучение. Кроме того, огромный массив примеров для обучения повышает стоимость программы.

Похожая система моделирования смертности больных в отделении реанимации описана в [161] и более узкоспециализированная система (больные с сердечно-легочной недостаточностью) - в [166].

Прогностические нейросетевые модели могут использоваться в демографии и организации здравоохранения. Создана экспертная система, предсказывающая, умрет ли человек (в возрасте 55 лет и старше) в ближайшие 10 лет. Прогноз делается по результатам ответов на 18 вопросов анкеты. В анкету включены такие вопросы, как раса, пол, возраст, вредные привычки, семейное положение, семейный доход. 4 из 18 вопросов выявляют индекс массы тела (body mass index) в различные периоды жизни респондента. Индекс рассчитывается как отношение веса к квадрату роста (индекс более 27 кг/м считается тучностью). Повышенное внимание к этому показателю говорит о его значимости для прогноза жизни.

Приводится описание нейросетевой системы, дающей прогноз исхода у больных с проникающими травмами [253].

Для организационного планирования работы лечебных отделений могут быть полезны системы, подобные описанным в [312,313], где определяется прогноз длительности лечения кардиохирургического больного, и в [159], вычисляющей прогноз длительности пребывания психиатрического больного в стационаре.

Нейросети применены для прогноза исходов трансплантации печени [163], прогнозирования исхода у больных раком [142] и предсказания возникновения осложнений у больных с искусственными клапанами сердца [224,225].

Развитие нейросетевых методов дает возможность их использования как инструмента научных исследований, с помощью которого можно изучать объекты и явления.

Судя по литературным данным, именно биологические научные исследования являются наиболее развиваемой областью применения нейросетей [118,223]. В последнее время биологи, знакомые с исследованиями в области нейроинформатики, приходят к выводу, что многие системы в живых организмах работают по принципам, сходным с алгоритмами нейронных сетей (или наоборот, нейронные сети работают по принципу биосистем). Таким образом, можно наблюдать "взаимное стимулирование" научных разработок в биологии и нейроинформатике. В работе [140] эндокринная система человека рассматривается как нейронная сеть из 30 элементов, которые представлены различными гормонами, взаимодействующими друг с другом с помощью прямых и обратных связей. Похожие исследования проводятся для иммунной системы [316,318]. Японские ученые [331] использовали нейросеть для экспериментов по моделированию нервной системы простых организмов.

Применение нейросетей для исследований в области нейрофизиологии строится на похожих принципах функционирования нейросетей и нервных структур живых организмов [239]. С помощью нейросети осуществлена попытка моделирования простейшей нервной системы [315] и ассоциативной памяти [144], моделирование связей мозга [147], изучение моторных функций мозга [175] и памяти [205], изучение глазодвигательной функции [156,162] и распознавания движущихся образов [206], моделирование функции мочевого пузыря [122].

С помощью нейросетей исследуются не только физиологические, но и патофизиологические процессы. Проводились, например, нейросетевые исследования шизофрении [160] и роли дефицита дофамина в ее развитии [153], эпилепсии [255] и амнезии [148].

Сделана попытка применения нейросети для классификации живых организмов [293]: нередко биологам, открывающим новые виды организмов, требуется определить, к какому виду (классу, типу) относится тот или иной представитель флоры или фауны (как правило, это касается микроорганизмов и растений). Система способна работать при отсутствии некоторых входных данных. Это является существенным преимуществом, так как часто при изучении живых объектов не всегда возможно получить всю необходимую информацию. Похожим образом работает система идентификации микроорганизмов [228].

Нейросети использованы для идентификации человеческих хромосом [171,194,218]. В биологических исследованиях, а также в криминалистике, часто бывает нужно определить, к какой из 23 имеющихся у человека пар хромосом относится выделенная хромосома. Точность существующих методов достигала 75 - 85%. Нейроклассификатор, на вход которого подается 30 признаков изображения хромосомы, определяет ответ с точностью, приближающейся к 100% [306].

С помощью нейросетей проводилось изучение взаимодействия генов [134], ДНК [302], анализ ДНК по данным проточной цитометрии [283] и распознавание структуры HLA-антигенов [136].

Построена модель взаимодействия между раковыми клетками и отслеживание динамики их субпопуляции [278].

Вызывает большой интерес применение нейронной сети для предсказания вторичной структуры разнообразных белков по аминокислотным последовательностям [164,185,279,287], например, белков вируса СПИДа [110], участков иммуноглобулинов с их классификацией [131]. В работах [174,324] описывается нейросетевой метод кластеризации белков - отнесения их к определенным классам и семействам. Следует заметить, что для решения нестандартных задач, подобных этой, как правило, приходится применять нейросети со специально разработанной архитектурой, адаптированной под задачу. Это связано прежде всего со спецификой входных сигналов и вида ответа сети.

Нейросетевые технологии используются в фармацевтической промышленности для отработки взаимодействия лекарственных препаратов [215], моделирования прямого [191,214,232] и побочного действия лекарств [108], а также для изучения фармакодинамики препаратов, например, леводопы при болезни Паркинсона [217].

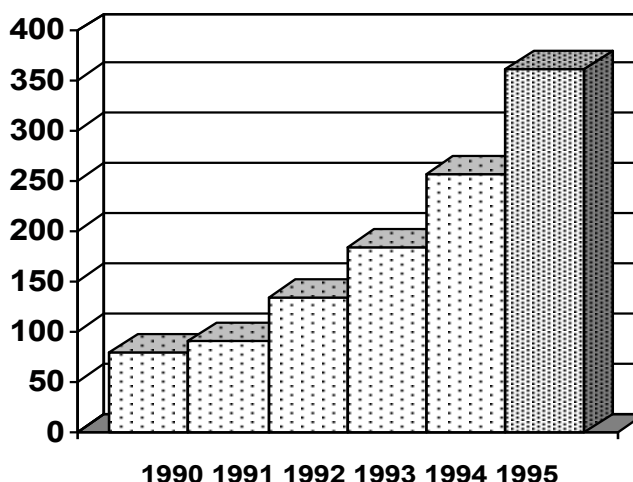


Рисунок 1.1. Динамика числа публикаций о нейронных сетях в медицине и биологии по результатам поиска во Всемирной Медицинской базе данных MedLine и прогноз числа публикаций на 1995 год

Медицинские задачи являются очень удобными в качестве тестов при различных экспериментах с нейронными сетями. В работе [157] авторы использовали задачу диагностики нижних инфарктов миокарда для проверки гипотез о влиянии случайно сгенерированной карты синапсов и случайно отобранных примеров на качество и стабильность обучения нейронных сетей.

Анализ публикаций о нейронных сетях в биологии и медицине, проведенный по Всемирной Медицинской базе данных MedLine, показывает, что количество таких публикаций неуклонно растет с каждым месяцем. На рисунке 1.1 приведена диаграмма роста публикаций с 1990 по 1994 год, а также прогноз числа публикаций на 1995 год, осуществленный нами с помощью нейронной сети с учетом ежемесячного количества публикаций.

На основании проведенного анализа литературы можно сделать следующие выводы.

1. Рост числа публикаций о нейронных сетях свидетельствует о все большем распространении нейросетевых технологий в области биологии и медицины и хороших перспективах развития медицинской нейроинформатики.
2. По данным подавляющего числа работ, в которых проводилось сравнение нейросетевых методов принятия решений и интерпретации данных с традиционными алгоритмами, нейросети обладают большей скоростью, точностью, гибкостью и информативностью при решении медико-биологических задач [266].
3. Нейросетевые экспертные системы в медицине и биологии создаются традиционными методами с участием математиков и специалистов по нейроинформатике.
4. Во многих работах для проведения экспериментов применяются нейрокомпьютеры [112,237,238,280], специально сконструированные для решения задач с помощью нейросетей.
5. Практически отсутствуют какие-либо методологии разработки нейросетевых медицинских систем, о чем свидетельствует как отсутствие работ такого профиля, так и огромное разнообразие подходов к нейросетевым ал-

горитмам обучения и архитектурам нейронных сетей. Это подтверждает то, что медицинская нейроинформатика как наука находится еще, в основном, на стадии накопления фактического материала.

6. Все медицинские приложения нейронных сетей для практического здравоохранения (диагностика, лечение, прогнозирование) созданы зарубежными авторами. Большинство отечественных работ направлено на исследование самих нейронных сетей и моделирование с их помощью некоторых биологических процессов (в основном, функций нервной системы).

Глава II. Теоретические и методологические основы создания медицинских нейросетевых экспертных систем

II.1. Задачи, решаемые нейронными сетями

Все задачи, решаемые человеком, с позиций нейроинформационных технологий можно условно классифицировать на 2 группы.

1. Задачи, имеющие известный и определенный набор условий, на основании которого необходимо получить четкий, точный, недвусмысленный ответ по известному и определенному алгоритму.
2. Задачи, в которых не представляется возможным учесть все реально имеющиеся условия, от которых зависит ответ, а можно лишь выделить приблизительный набор наиболее важных условий. Так как часть условий при этом не учитывается, ответ носит неточный, приблизительный характер, а алгоритм нахождения ответа не может быть выписан точно.

Для решения задач первой группы с большим успехом можно использовать традиционные компьютерные программы. Как бы ни был сложен алгоритм, ограниченность набора условий (входных параметров) дает возможность составления алгоритма решения и написания конкретной программы, решающей данную задачу. Нет никакого смысла в использовании нейроинформационных технологий для решения таких задач, так как в этом случае нейросетевые методы будут априорно хуже решать такие задачи. Единственным исключением является случай, когда алгоритм вычисления ответа слишком большой и громоздкий и время на решение конкретной задачи по этому алгоритму не удовлетворяет практическим требованиям; кроме того, при получении ответа не требуется абсолютная точность.

При решении задач второй группы применение нейротехнологии оправдывает себя по всем параметрам, при выполнении, однако, двух условий: во-первых, наличия универсального типа архитектуры и единого универсального алгоритма обучения (отсутствие необходимости в их разработке для каждого типа задач), во-вторых, наличия примеров (предыстории, фиксированного опыта), на основании которых производится обучение нейронных сетей. При выполнении этих условий скорость создания экспертных систем возрастает в десятки раз, и соответственно снижается их стоимость.

Практически вся медицинская и биологическая наука состоит именно из задач, относящихся ко второй группе, и в большинстве этих задач достаточно легко набрать необходимое количество примеров для выполнения второго условия. Это задачи диагностики, дифференциальной диагностики, прогнозирования, выбора стратегии и тактики лечения и др. Медицинские задачи практически всегда имеют несколько способов решения и “нечеткий” характер ответа, совпадающий со способом выдачи результата нейронными сетями.

Все неалгоритмируемые или трудноалгоритмируемые задачи, решаемые нейронными сетями, можно классифицировать на два принципиально различающихся типа в зависимости от характера ответа - задачи классификации и задачи предикции.

Задачи классификации. Это основная и очень обширная группа медико-биологических задач. Ответом в них является класс - выбор одного варианта из заранее известного набора вариантов. Классификация может быть бинарной (элементарная классификация) - в этом случае набор возможных ответов состоит из двух вариантов (классов), и n-арной, где число классов более двух. Примерами бинарной классификации могут служить как объективные категории (пол человека - мужской или женский; характер опухоли - доброкачественный или злокачественный), так и субъективные категории (здоров человек или болен; наличие или отсутствие склонности к простудным заболеваниям). В некоторых случаях не представляется возможным отнесение ответа задачи к объективной или субъективной категории, и это не имеет принципиального значения для обучения и работы нейросетевой экспертной системы.

Важной чертой задачи классификации по определению является возможность выбора одного и только одного варианта решения (класса). Поэтому постановка диагноза не может считаться одной классификационной задачей, т.к. у одного человека может одновременно присутствовать несколько патологий. В случае невозможности выбирать один вариант ответа (множественности выбора) задача подразделяется на подзадачи, каждая из которых представляет собой классификационную задачу.

Другой вид задач для нейросетей - задачи предикции, или предсказания. Они подразделяются на предсказание числа (одномерная предикция) и вектора (векторная предикция, более общий случай). Отличие от классификационных задач заключается в том, что ответ в задачах предикции может быть дробным и принимать любые значения на каком-либо интервале.

Векторная предикция предполагает, что ответ может быть представлен в виде нескольких независимых друг от друга чисел, образующих точку (или вектор) в многомерном пространстве, размерность которого равно количеству предсказываемых чисел. Число координат вектора называется при этом размерностью вектора ответа.

При решении реальных задач возможны различные комбинации предикции и классификации, и постановка задачи должна быть сделана самим предметным специалистом.

II.2. Архитектура нейронной сети

Основой работы самообучающихся нейропрограмм является нейронная сеть, представляющая собой совокупность нейронов -простых элементов, связанных между собой определенным образом. Нейроны и межнейронные связи задаются программно на обычном компьютере или могут иметь "материальную" основу - особую микросхему (нейрочип, [200]), которые применяются в специально созданных нейрокомпьютерах [11]. Структура взаимосвязей между нейронами в нейрокомпьютере или нейропрограмме аналогична таковой в биологических объектах. Искусственный нейрон имеет коммуникации с другими нейронами через синапсы, передающие сигналы от других нейронов к данному (дендриты) или от данного нейрона к другим (аксон). Кроме того, нейрон может быть связан сам с собой. Несколько нейронов, связанных между собой определенным образом, образуют нейронную сеть.

Нейросеть, также как и биологический аналог, должна иметь каналы для связи с внешним миром. Одни каналы обеспечивают поступление информации из внешнего мира на нейросеть, другие выводят информацию из нейросети во внешний мир. Поэтому одни нейроны сети рассматриваются как входные, другие же - как выходные. Часть нейронов может не сообщаться с внешним миром, а взаимодействовать с входными, выходными и такими же нейронами ("скрытые" нейроны).

Очевидно, что существует огромное количество способов соединения нейронов, растущее с увеличением числа нейронов в сети [177]. Наиболее употребительной является слоистая архитектура, в которой нейроны располагаются "слоями". В наиболее общем случае аксоны каждого нейрона одного слоя направлены к нейронам следующего слоя. Таким образом, нейроны первого слоя являются входными (принимающими информацию из внешнего мира), нейроны последнего слоя - выходными (выдающими информацию во внешний мир). Схема трехслойной сети изображена на рисунке 2.1.

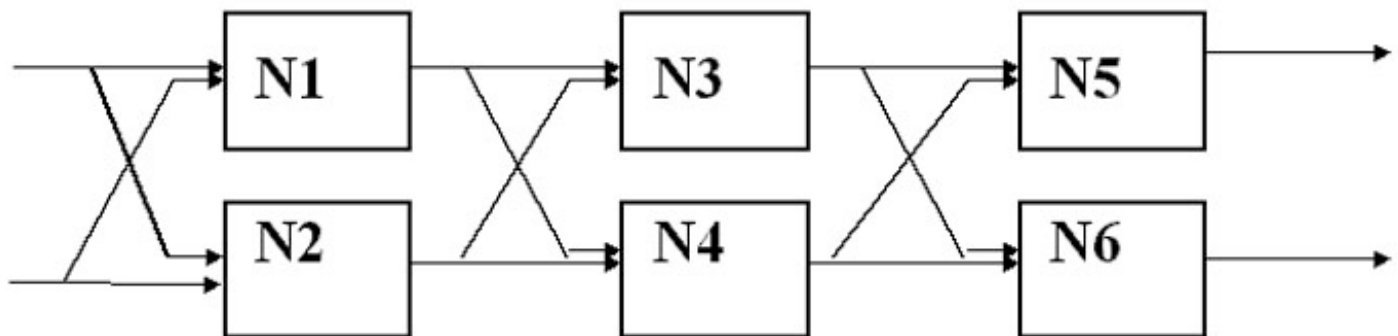


Рисунок 2.1. Трехслойная сеть с 6 нейронами

Другой вид архитектуры - полносвязная, когда каждый нейрон соединен с каждым, в том числе сам с собой. Пример простейшей нейросети из 3 нейронов показан на рисунке 2.2. Для удобства изображения из каждого нейрона выходит не один, а несколько аксонов, направленных на другие нейроны или во внешний мир, что аналогично присоединенным к одному аксону через синапсы нескольким дендритам.

Слоистые сети являются частными случаями полносвязных.

Для построения экспертных систем мы выбрали именно полносвязные нейросети, исходя из следующих соображений. Во-первых, при одинаковом числе нейронов полносвязные сети имеют большее количество межнейронных связей, что увеличивает информационную емкость сети. Во-вторых, полносвязная архитектура является намного более универсальной, что не требует экспериментов с вариациями схемы соединений для каждой задачи. В-третьих, в случае эмуляции сети на обычной ЭВМ полносвязные сети обладают серьезными преимуществами, прежде всего в скорости функционирования и простоте программной реализации без ущерба качеству обучаемости.

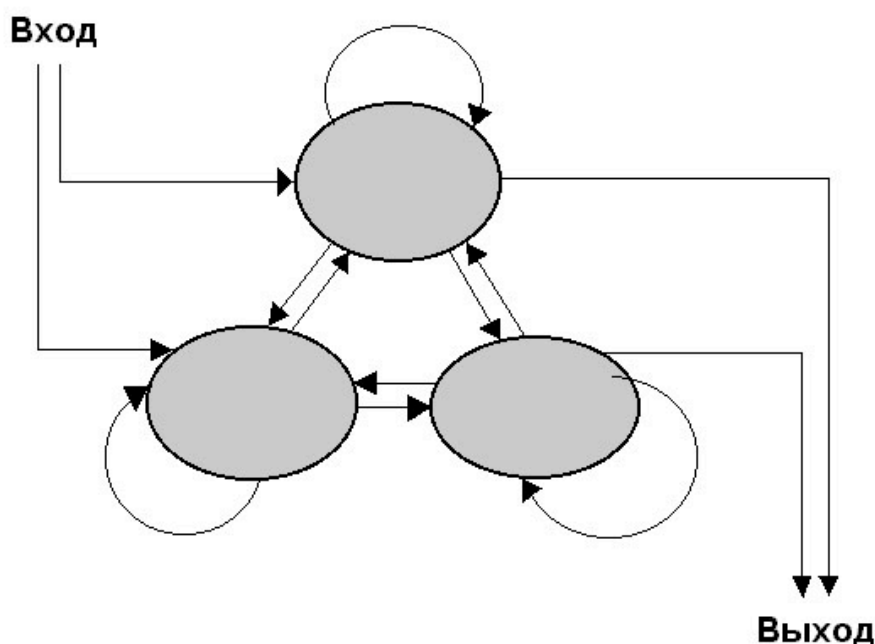


Рисунок 2.2. Схема простейшей нейронной сети из 3 нейронов. Сеть имеет 13 синапсов, 4 из которых служат для связи с внешним миром, а остальные соединяют нейроны между собой

II.3. Функционирование нейрона

Рассмотрим устройство и функционирование отдельного нейрона. Каждое соединение от нейрона к нейрону называется синапсом. На рисунке 2.3 представлен нейрон с группой синапсов, соединяющих нейрон либо с другими нейронами, либо с внешним миром. Для рассмотрения работы нейрона неважно, приходит ли сигнал к нейрону из внешнего мира или с другого нейрона, и неважно, куда отправляется сигнал с нейрона. В полносвязных сетях выходной сигнал направляется всем остальным нейронам.

Нейрон состоит из двух функциональных блоков: входного сумматора и собственно нейрона, или преобразователя.

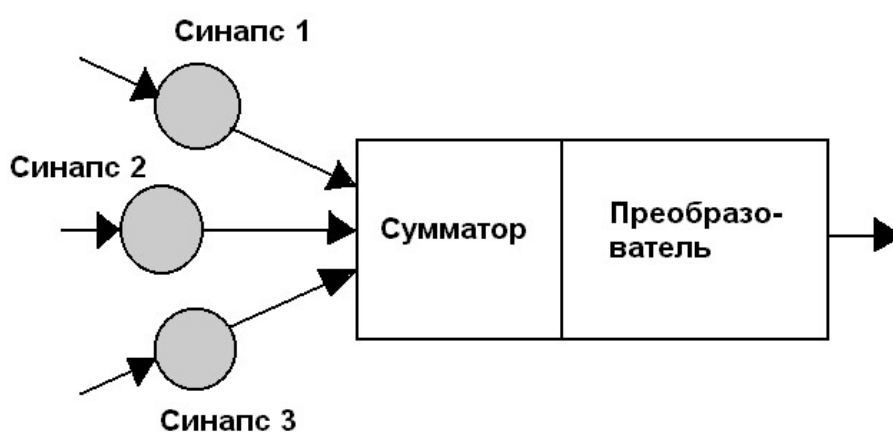


Рисунок 2.3. Схема нейрона

Функционирование нейрона происходит следующим образом.

В текущий момент времени через входные синапсы (на рисунке их 3) на нейрон направляются сигналы от других нейронов и/или из внешнего мира. Каждый синапс имеет параметр, называемый весом синапса, и представляющий какое-либо число. Сигнал, проходящий через синапс, умножается на вес этого синапса. В зависимости от веса, сигнал может быть усилен (модуль веса > 1) или ослаблен (модуль веса < 1) по амплитуде. Сигналы от всех синапсов, ведущих к данному нейрону, принимает сумматор.

Сумматор производит суммирование всех пришедших сигналов и подает на собственно нейрон (преобразователь) одно число - полученную сумму. Величина этого числа будет зависеть как от величин исходных сигнала-

лов, так и от весов синапсов. Нейрон, получивший это число, преобразует его согласно своей функции, в результате которой получается другое число, и отправляет его по "аксону" всем остальным нейронам через соответствующие синапсы. Последующие нейроны производят с полученными сигналами такие же операции, лишь с тем различием, что во-первых, веса их синапсов могут быть уже другими, во-вторых, другие нейроны могут иметь другой вид функции преобразования. В конструируемых нами нейронных сетях все нейроны имеют одну и ту же функцию. Эта функция, называемая характеристической [234], имеет вид:

$$f(X) = X / (C + |X|) \quad (1)$$

где X - сигнал, поступающий с сумматора, C - константа, называемая характеристикой нейрона. Экспериментальным путем мы получили, что оптимальный диапазон характеристики для решения подавляющего большинства задач составляет от 0,1 до 0,8. Графики характеристической функции для обоих случаев представлены на рисунке 2.4. Выбор функции такого вида обусловлен тем, что она гладкая, непрерывная на всем диапазоне переменных X , диапазон значений всегда ограничен [130]. Подбор характеристики и ее влияние на работу нейронной сети будут рассмотрены ниже.

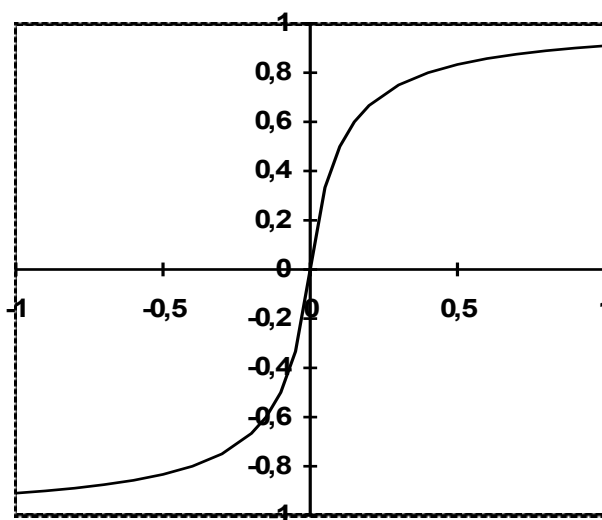


Рисунок 2.4. График характеристической функции

II.4. Функционирование нейросети

В случае эмуляции нейросети на обычном компьютере все математические операции осуществляет программа. Нейронная сеть при этом представляет собой массив синаптических весов. Этот массив может находиться либо на диске компьютера в виде файла определенного формата (при хранении нейросети) либо в оперативной памяти компьютера (когда нейросеть функционирует).

При создании новой нейросети в памяти компьютера отводится место под массив синаптических весов, называемый картой. Этот массив заполняется совершенно случайными числами из определенного диапазона. Поэтому каждая созданная сеть даже при одних и тех же параметрах (число нейронов, их характеристика) является уникальной. Уникальность сетей проявляется в том, что сети с одинаковыми параметрами, обучающиеся на одинаковых задачах, ведут себя неодинаково. Это касается времени обучения, качества обучения, уверенности в выдаваемых ответах при тестировании. В этом еще одно сходство сетей с биообъектами.

Рассмотрим работу сети безотносительно к процессу обучения или выдачи решения. После инициализации сети веса всех синапсов случайны. В начальный момент времени на входные нейроны через входные синапсы (один или несколько) подается из внешнего мира вектор входных сигналов, представляющий набор чисел (или одно число). Далее этот сигнал начинает распространяться по всем связям между нейронами, изменяясь при прохождении через каждый нейрон согласно схеме функционирования нейрона. В конечном итоге, после одного прохода выходные нейроны выдадут во внешний мир какие-либо сигналы. Вся процедура однократного прохождения сигналов по нейронной сети является тактом функционирования сети. Можно не считывать сигналы с выходных нейронов после одного такта функционирования, а продолжить обмен сигналами еще несколько раз, не подавая сигналов на вход. Обычно количество тактов функционирования между подачей сигналов на вход и снятием сигналов с выхода фиксировано для данной сети. Как правило, этот параметр задается при инициализации

сети и хранится в файле сети вместе с матрицей коэффициентов (как и некоторые другие параметры - число нейронов, характеристика нейронов и т.д.).

Таким образом, нейронная сеть, получающая на входе некоторый сигнал, способна после прохода его по нейронам выдавать на выходе определенный ответ, который зависит от весовых коэффициентов всех нейронов и от самого сигнала. Очевидно, что при осуществлении таких процедур на только что инициализированной сети мы будем получать на выходе сигналы, лишенные всякого смысла (весовые коэффициенты случайны). Чтобы добиться выдачи сетью требуемого результата, необходимо обучить ее.

II.5. Общая схема обучения нейронной сети

Для обучения нейронной сети необходима обучающая выборка (задачник), состоящая из примеров. Каждый пример представляет собой задачу одного и того же типа с индивидуальным набором условий (входных параметров) и заранее известным ответом. Например, в качестве входных параметров в одном примере могут использоваться данные обследования одного больного, тогда заранее известным ответом в этом примере может быть диагноз. Несколько примеров с разными ответами образуют задачник. Задачник располагается в базе данных, каждая запись которой является примером.

Рассмотрим общую схему обучения нейросети.

1. Из обучающей выборки берется текущий пример (изначально, первый) и его входные параметры (представляющие в совокупности вектор входных сигналов) подаются его на входные синапсы обучаемой нейросети. Обычно каждый входной параметр примера подается на один соответствующий входной синапс.
2. Нейросеть производит заданное количество тактов функционирования, при этом вектор входных сигналов распространяется по связям между нейронами (прямое функционирование).
3. Измеряются сигналы, выданные теми нейронами, которые считаются выходными.
4. Производится интерпретация выданных сигналов, и вычисляется оценка, характеризующая различие между выданным сетью ответом и требуемым ответом, имеющимся в примере. Оценка вычисляется с помощью соответствующей функции оценки. Чем меньше оценка, тем лучше распознан пример, тем ближе выданный сетью ответ к требуемому. Оценка, равная нулю, означает что требуемое соответствие вычисленного и известного ответов достигнуто. Заметим, что только что инициализированная (необученная) нейросеть может выдать правильный ответ только совершенно случайно.
5. Если оценка примера равна нулю, ничего не предпринимается. В противном случае на основании оценки вычисляются поправочные коэффициенты для каждого синаптического веса матрицы связей, после чего производится подстройка синаптических весов (обратное функционирование). В коррекции весов синапсов и заключается обучение.

6. Осуществляется переход к следующему примеру задачника и вышеперечисленные операции повторяются. Проход по всем примерам обучающей выборки с первого по последний считается одним циклом обучения.

При прохождении цикла каждый пример имеет свою оценку. Вычисляется, кроме того, суммарная оценка множества всех примеров обучающей выборки. Если после прохождения нескольких циклов она равна нулю, обучение считается законченным, в противном случае циклы повторяются.

Количество циклов обучения, также как и время, требующееся для полного обучения, зависят от многих факторов - величины обучающей выборки, количества входных параметров, вида задачи, типа и параметров нейросети и даже от случайного расклада весов синапсов при инициализации сети.

С учетом подразделения задач на классификационные и предикционные, рассмотрим принцип вычисления оценки у нейросетей, решающих такие задачи.

II.6. Обучение нейросетей-классификаторов

Обучаемая нейросеть может иметь любое количество нейронов, которое, однако, не должно быть меньше числа классов в задаче, решению которой обучается нейросеть. Обычно количество нейронов устанавливается равным числу входных сигналов в задаче или меньшим. Как правило, в полносвязных нейросетях, применяемых нами, все нейроны являются входными (Каждый из них принимает один, часть или все входные сигналы). Выходными считаются последние нейроны, причем их число в сети-классификаторе равно числу классов в задаче. После работы сети с одним примером выходные сигналы снимаются с каждого выходного нейрона отдельно.

При решении классификационной задачи нужно интерпретировать ответы выходных нейронов, так как окончательным ответом является класс, к которому относится пример. Интерпретация производится следующим образом: так как число выходных нейронов совпадает с количеством классов в решаемой задаче, каждый выходной нейрон отвечает за класс с соответствующим номером. Номер выходного нейрона, выдавшего наибольший выходной сигнал, и есть номер класса, к которому, по мнению нейросети, относится данный пример. Однако при

обучении необходимо не только установить факт совпадения или несовпадения ответов, но и вычислить оценку, показывающую, насколько вычисленный ответ отличается от требуемого. Это достигается вычислением разности между двумя максимальными выходными сигналами, выданными выходными нейронами. При этом выявляется не только выходной нейрон, выдавший максимальный сигнал, но и выходной нейрон, выдавший второй по величине сигнал. Если число выходных нейронов больше двух (n -арная классификация), ответы остальных нейронов не имеют значения. Если разность не превышает заранее установленного значения (уровня надежности), оценка приравнивается к нулю, и пример считается распознанным абсолютно правильно, и коррекции синаптических весов на данном примере не требуется.

Ситуацию распознавания примера в задачах классификации можно представить в виде некоторых действий, производящихся в пространстве, размерность которого равна числу классов в задаче. В случае бинарной классификации рабочее пространство представляет собой квадратный участок плоскости (двухмерного пространства), минимальные и максимальные координаты которого ограничены значениями -1 и 1 .

Рассмотрим рисунок 2.5. Значения вертикальной координатной оси соответствуют выходным сигналам 1-го выходного нейрона (отвечающего за 1-й класс), значения горизонтальной координатной оси - выходным сигналам второго выходного нейрона (2-й класс). Пространство разделяется на две части диагональной линией. В текущий момент времени параметры очередного примера подаются на входные нейроны нейросети. После всех преобразований ответ примера проецируется в определенную точку пространства и в зависимости от значений, снятых с выходных нейронов, попадает в одну из областей, разделенных диагональю. Область каждого класса в пространстве соответствует как можно большим значениям (1) "своей" оси координат и как можно меньшим значением (-1) другой оси координат.

Класс 1

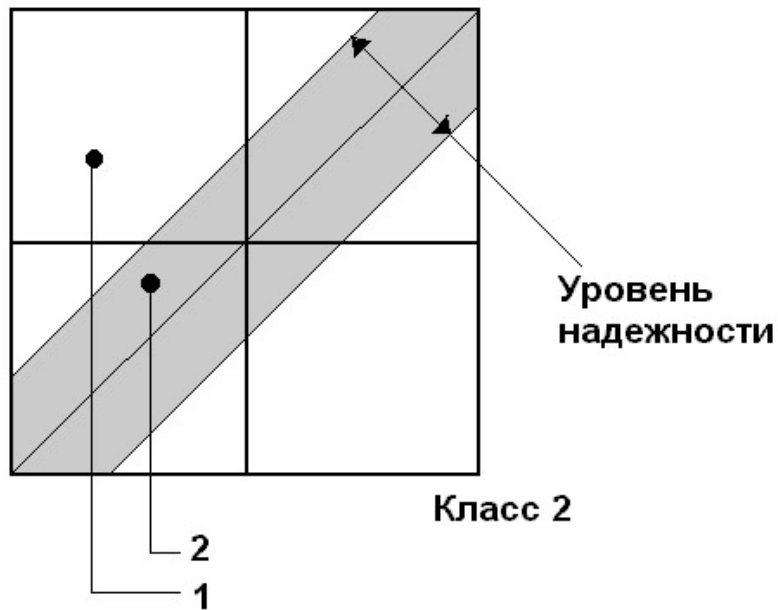


Рисунок 2.5. Схема проекции обучающих примеров в двухмерном пространстве при бинарной классификации. 1- пример 1-го класса, попавший в зону "надежности"; 2 - пример 1-го класса, распознанный правильно, но с недостаточным уровнем надежности

Таким образом, чем больше будет значение, снятое с какого-либо выходного нейрона, тем больше будет значение координаты точки по оси, соответствующей этому нейрону, и наоборот. Ситуация, когда значения, снятые с обоих нейронов, равны, приведет к попаданию точки на диагональ (независимо от значений чисел). Пунктирной линией отсечены зоны "надежности", находящиеся у углов квадрата, соответствующих классам задачи. Чем больше расстояния между линиями, тем больше заданный уровень надежности и, соответственно, требования к сети. Пример, ответ которого "попал" в свою область и, к тому же, в зону надежности, считается распознанным абсолютно верно.

В процессе обучения ответы примеров, подаваемых сети многократно, постепенно "разводятся" как можно дальше от диагонали и как можно ближе к углам, каждый из которых соответствует определенному классу. После того, как все примеры попали в зоны "надежности", соответствующие их классам, сеть считается обученной полностью. Постепенно повышая уровень надежности, можно добиваться большей точности ответов сети и лучшего распознавания примеров обучающей выборки.

При каком минимальном превышении сигнала одного выходного нейрона над сигналом другого считать пример правильно распознанным? Универсального решения не существует, поэтому специалист, обучающий нейросети, сам задает уровень надежности исходя из реальной задачи. В некоторых случаях достаточно только

правильно определить класс (с минимальным превышением одного сигнала над другими). Тогда задается небольшой уровень надежности. В других случаях уровень надежности должен быть увеличен. Максимальное значение уровня надежности равно 2. Это идеальное число, которое в принципе недостижимо при обучении. Очевидно, что при больших значениях уровня надежности сеть будет обучаться дольше. Кроме того, для каждой реальной задачи существует "свой" предельный уровень надежности, с которым может обучиться нейросеть.

В основе обучения нейросети (подстройки синаптических весов) лежит усовершенствованный метод двойственного функционирования [10,26,186,187,192].

Введем обозначения :

$G=(g_i, M)$, $i=1, M$ - вектор входных сигналов.

$X=(x_{ij})$, $i, j=1, N$ - матрица синаптических связей между нейронами (x - связь от i -го нейрона к j -му).

Сигнал, предъявляемый нейрону, преобразуется по характеристической функции (1). Добавим лишь, что параметр характеристики должен находиться на интервале (0,1].

Опишем прямое функционирование - процесс, начинающийся с момента подачи сигналов на вход сети и заканчивающийся получением ответа.

на нулевом такте функционирования на нейроны подается вектор Q_0 следующего вида:

$Q=(g_1, g_2, \dots, g_M, 0, \dots, 0)$, где вектор Q_0 имеет размерность, равную числу нейронов в сети;

каждая координата вектора Q_0 подается на отдельный нейрон и преобразуется согласно (1):

$A^1_i = Q^1_0 / (C + |Q^1_0|)$ - выходной сигнал i -го нейрона на первом такте функционирования, C - характеристика нейрона;

Вектор, предъявляемый нейронам нейросети на k -ом такте функционирования, строится по следующей формуле:

$$Q = \sum_{j=1}^N x_{ji} A^k_j \quad (2)$$

Выходной вектор на k -ом такте функционирования есть:

$$A^k_i = Q^k_i / (C + |Q^k_i|), \text{ где } i=1, N, \quad N - \text{число нейронов.}$$

если $k=T$, где T - число тактов функционирования, то последние S координат (S - число классов) вектора A^k есть ответ нейросети по данному примеру.

Иными словами, при предъявлении входных сигналов они поступают на нейроны и преобразуются согласно формуле (1), затем $T-1$ раз каждый нейрон передает всем остальным свой сигнал (A^k_j) посредством внутренних синапсов (матрица X), полученные сигналы суммируются (2) и нейрон опять обрабатывает сигнал с внутреннего сумматора (Q^k_i) по формуле (1).

Можно сказать, что цель обучения - минимизировать функцию оценки $H(A^T, X, G)$, желательно до глобального минимума (если он существует; при обучении мы предполагаем, что он есть).

Функция оценки вычисляется следующим образом:

Пусть S - число классов, $A=(a_i)$, $i=1, S$ - вектор выходных сигналов, $a_i \in [-1, 1]$ согласно (1). Множество векторов $\{E^k=(e_i^k)\}$, где $k \in 1, S$, $i=1, S$, и $e_i^k > e_i^k \quad \forall i \neq k$, назовем множеством правильных ответов для k -го класса. Тогда оценку можно записать как функцию, явно зависящую от выходных сигналов нейросети и неявно - от адаптивных параметров, при условии, что пример принадлежит k -му классу: $H(A)=\text{Dist}(A, E^k)$, где $\text{Dist}(\dots)$ - евклидово расстояние в R^S . Если $A \in E^k$, то оценка приравнивается к 0.

При введении в функцию оценки уровня надежности будем требовать, чтобы нейросеть выдавала на требуемом нейроне сигнал больший, чем сигнал на любом другом на величину $r \in [0, 2]$ - уровень надежности. Через e_k обозначим единичный вектор в пространстве R^S , у которого k -ая координата равна 1, остальные 0. Тогда функция оценки одного примера примет вид:

$$H(A)=\text{Dist}(A, E^k + r e_k) \quad (3)$$

В процессе обучения на каждом цикле вычисляется суммарная оценка всех примеров, а адаптивные элементы нейросети (матрица X) подстраиваются так, чтобы функция оценки была как можно меньше. Поскольку функция оценки - гладкая функция от своих аргументов (матрица X), то ее минимум находится градиентными

методами. В процессе обратного функционирования вычисляются производные $\partial H / \partial x_{ij}$, $i, j=1, N$, затем вычисляется направление спуска по BFGS-формуле, наилучший шаг методом парабол, и осуществляется собственно спуск. Так как при обучении число примеров как минимум равно числу классов, для вычисления направления спуска и оптимального шага используются суммарные частные производные по адаптивным параметрам по всем предъявляемым примерам.

В приведенной схеме число входных нейронов точно соответствовало количеству обучающих параметров (размерности вектора входных сигналов). Однако в наших экспертных системах мы использовали более гибкую и одновременно более мощную подачу входных сигналов на вход нейросети. Суть ее заключается в том, что вектор входных сигналов перед подачей на сеть преобразуется умножением на адаптивную матрицу приема сигналов, содержащую подстраиваемые, как и веса синапсов, значения. Кроме повышения скорости и качества обучения, это дает возможность задавать число нейронов в сети произвольным, независимым от числа обучающих параметров. Сети с небольшим числом нейронов, естественно, занимают меньше места на диске и в памяти компьютера, быстрее загружаются с диска для выдачи ответа (иногда для тестирования примеров приходится каждый раз загружать сети с диска, особенно, если сетей много, а все они одновременно не помещаются в оперативной памяти).

II.7. Обучение нейросетей-предикторов

Обучение сетей-предикторов принципиально не отличается от обучения классификаторов. Различия заключаются в способе оценки ответа сети и смысле уровня надежности.

Как уже говорилось, ответ в задачах предикции выражается любым числом (или вектором чисел) [113]. При этом оценивать правильность ответа достаточно просто. В случае одномерной предикции оценка равна квадрату разности между известным и вычисленным ответами. Некоторые изменения претерпевает структура нейросети.

В качестве исходной берется полносвязная сеть с адаптивной матрицей приема сигналов. Все нейроны сети на последнем такте функционирования считаются выходными. Над сетью достраивается адаптивный выходной сумматор, принимающий сигналы с нейронов с последнего такта функционирования и выдающий результат. Также вводится вектор сдвига, который складывается по координатам с сигналами, приходящими на нейроны в момент подачи входных сигналов. Вектор сдвига подается на нейроны на каждом такте, а не только в момент подачи входных сигналов, и для удобства содержится в матрице связей нейронов.

Введем обозначения:

пусть N - число нейронов в сети, причем характеристическая функция последнего нейрона имеет вид: $f_N(x) = x$;

$G = (g_i)$, $i=1, M$ - вектор входных сигналов;

$C = (c_{ij})$, $i=1, N-1$, $j=1, M$ - адаптивная матрица приема входных сигналов;

$X_{\text{entry}} = (x_{Ni})$, $i=1, N$ - адаптивный вектор сдвига;

$X = (x_{ij})$, $i, j=1, N$ - матрица синаптических связей между нейронами (x_{ij} - связь от i -го нейрона к j -му), $x_{NN} = 1$, $x_{iN} = 0$, $i=1, N-1$;

$X_{\text{out}} = (\beta_i)$, $i=1, N$ - адаптивный выходной сумматор;

Опишем прямое функционирование:

на нулевом такте функционирования на нейроны подается вектор Q_0 следующего вида: $Q_0 = CG + X_{\text{entry}}$, где $Q_0(N) = 0$, и преобразовывается согласно (1):

$$A_i = \frac{Q_i}{C + |Q_i|} \quad \text{— выходной сигнал } i\text{-го нейрона};$$

Выходной вектор сети строится по следующей формуле:

$$Q = \sum_{j=1}^N x_{ji} A_j \quad \text{— подается на следующем такте функционирования}$$

Прямое функционирование на k -ом такте осуществляется следующим образом:

$$1) \quad Q_{k-1} \quad \text{подается на } i\text{-ый нейрон},$$

$$A_i = Q \left(\sum_{k=1}^i Q_{k-1} \right) / (C + \left| \sum_{k=1}^i Q_{k-1} \right|) - \text{выходной сигнал } i\text{-го нейрона};$$

$$Q_k = \sum_{j=1}^N x_{ij} A_j - \text{выходной вектор сети с } k\text{-го такта}$$

функционирования, $i=1, N$.

С последнего такта снимается вектор A , при этом ответом сети считается $g(A, X_{out})$.

Пусть R - требуемый от сети ответ, тогда оценка сети по данному примеру примет вид:

$$H = (R - r)^2 \quad (4)$$

Как правило, требуется получить ответ с требуемой точностью. Для этого вводится уровень отклонения (величина, обратная уровню надежности) результата сети от требуемого и оценка принимает вид:

$$H = \min((R + \varepsilon - r)^2, (R - \varepsilon - r)^2), \text{ если } |r - R| \geq \varepsilon$$

$$H = 0, \text{ если } |r - R| < \varepsilon \quad (5)$$

ε - допустимое отклонение;

При обратном функционировании координаты адаптивного сумматора X_{out} подстраиваются согласно известным алгоритмам, с учетом особенности матрицы связей.

Таким образом, при решении задач предикции смысл уровня надежности кардинально меняется. Теперь его снижение приведет к тому, что от сети будет требоваться большая точность при выдаче ответа на пример. Поэтому уровень надежности в предикторах уместнее называть уровнем отклонения. Естественно, с него снимаются ограничения по величине, так как точность решения задачи (величина уровня отклонения) зависит от размерности параметра, являющегося ответом, и может изменяться в широких пределах.

В векторных предикторах, где ответ представлен набором чисел, оценка вычисляется как сумма квадратов отклонений по каждой составляющей вектора ответа. Такой же смысл имеет и параметр, задаваемый как уровень отклонения.

II.8. Методологические аспекты обучения нейросетей

Иногда (при решении медико-биологических задач - крайне редко) встречаются ситуации, когда сеть не может обучаться. Это происходит в том случае, когда на определенном этапе обучения исчерпываются дальнейшие возможности поиска закономерностей между обучающими параметрами и результатами. Простейшая ситуация - когда два примера с совершенно одинаковыми наборами параметров подаются сети как принадлежащие различным классам (в классификаторах) или имеющие различное значение ответа (в предикторах). Очевидно, оба этих примера всегда будут попадать в одну и ту же точку в пространстве, их невозможно будет отделить друг от друга, и процесс обучения остановится. Программа, управляющая нейросетями, сигнализирует об окончании процесса обучения, причем указывает, что дальнейшее обучение невозможно. Задача специалиста, обучающего нейросети - избежать таких ситуаций, для чего нужны четкая постановка задачи и тщательный контроль обучающей выборки.

Обученная нейросеть автоматически записывается на диск компьютера как обыкновенный файл и может храниться там, сколько необходимо. В любой момент времени можно считать сеть с диска и продолжить обучение решению данной задачи со старой или новой обучающей выборкой. Одна нейросеть обучается решать только одну задачу классификации или предикции, однако может использовать для обучения различные обучающие выборки. Они могут различаться по количеству примеров, но должны соответствовать друг другу по числу обучающих параметров, числу классов (в классификационной задаче), а главное, по смыслу.

Говоря об обучении нейросетей, следует рассмотреть еще один важный аспект этой темы. Мы уже знаем, что успех обучения во многом зависит от числа нейронов в сети, или, точнее, от числа синапсов. Именно весовые коэффициенты синапсов хранят "опыт" сети. Теоретически, бесконечно увеличивая число нейронов и синапсов, всегда можно добиться полного обучения сети на данном задатнике, однако это ли является целью создателя экспертной системы? Очевидно, нет. Главное, чтобы обученная сеть хорошо распознавала примеры, как раз не входящие в задатник.

Проблема заключается в том, что сеть с заведомо большим (избыточным) числом синапсов (относительно данного задатника) может хорошо обучиться, просто "механически запомнив" имеющиеся примеры. Такая сеть обучится быстро (нет необходимости как можно более точной подстройки весов) за счет количества, а не качества.

Хорошим практическим выходом из данной затруднительной ситуации были бы сети, способные автоматически наращивать число нейронов [184] при невозможности дальнейшего обучения, не теряя при этом уже имеющегося опыта. Последнее условие вызывает значительные трудности. Нейросеть представляет собой единое целое, и добавление нового нейрона к сети, работающей в рамках имеющейся сейчас концепции, приведет к необходимости полностью переучивать сеть. Это требует обращения к первоначальному задачнику, что во многих случаях неприемлемо.

Поэтому создателю самообучающихся систем приходится идти на компромисс: либо делать сеть с некоторым избытком нейронов, имеющую резерв для накопления опыта, но обладающую относительно низкой способностью к экстраполяции, либо обучить сеть с небольшим числом нейронов, которая вряд ли сможет набрать потом дополнительный опыт. Все это, конечно, зависит еще и от задачника - насколько тесные взаимосвязи имеются между обучающими параметрами и известными ответами примеров. Чем больше таких взаимосвязей, тем меньше необходимость в "механическом запоминании" примеров. Практика показывает, что большинство биологических и медицинских задач имеют достаточно хорошие взаимосвязи, конечно, при грамотной постановке задачи и выборе обучающих параметров. Однако в рамках предлагаемой методологии, с учетом высокой скорости обучения нейросетей разработаны стратегия и тактика обучения, позволяющие обойти вышеуказанный компромисс, за счет, правда, большего времени, необходимого для обучения.

II.9. Тестирование примеров

При тестировании примеров необходимость в системе подстройки весов синапсов отпадает, поэтому при создании экспертных систем блок программы, содержащий алгоритмы обучения, может не включаться в программу в случае, если не предполагается доучивать сети в процессе работы экспертной системы. Тестирование примеров нейросетью может проводиться с различными целями:

1. Проверка того, как обучилась нейросеть;
2. Решение конкретных задач.
3. Моделирование.

В первом случае осуществляется тестирование выборки с заранее известными ответами примеров. Таким образом можно проверить, правильно ли сеть определяет ответы примеров и насколько уверенно она это делает. Определенный сетью ответ примера сравнивается с заранее известным. Как правило, сначала тестирование проводится на той выборке, на которой сеть обучалась. Если сеть обучилась полностью, то при тестировании той же самой обучающей выборки ответы всех примеров будут определяться правильно. Гораздо больший интерес представляет тестирование аналогичной выборки с заранее известными ответами, но примеры которой не участвовали в обучении сети. Неправильное определение ответов некоторых примеров может быть вызвано несколькими причинами:

1. Выборка, по которой обучалась нейросеть, недостаточно полно отражает картину соответствия ответов обучающим параметрам, иначе говоря, в обучающей выборке слишком мало примеров.
2. Выборка, по которой обучалась нейросеть, составлена тенденциозно. Это означает, что для обучения подбирались примеры, которые, по мнению исследователя, "являются самыми яркими представителями своего класса или группы". Это серьезная ошибка. При такой выборке, конечно, нейросеть будет обучаться намного лучше, но способность ее к тестированию других примеров существенно падает. В действительности необходимо обучать сеть на реальных данных, какими бы они противоречивыми ни были. Если сеть не сможет обучиться полностью, можно применить некоторые меры, которые будут рассмотрены ниже.
3. Обучающая выборка имеет недостаточное количество обучающих параметров и сеть не может найти закономерности между входными сигналами и ответами.
4. При создании сети не оптимально были выбраны некоторые сетевые параметры, например, число нейронов, число тактов функционирования или характеристика сети. Ниже мы подробно остановимся на методологии оптимального выбора этих значений.
5. Задана неверная классификационная модель (при обучении нейросетей-классификаторов). Возможно, на самом деле примеры группируются в 3 класса, а пользователь задает только 2. В отдельной подглаве будет рассмотрен метод коррекции классификационной модели.

При решении конкретных задач сети подаются примеры, ответ которых неизвестен. В этой ситуации программа не может проверить правильность решения.

В классификационных задачах при ответе нейросеть не только выдает результат - класс тестируемого примера. Как уже говорилось, в отличие от большинства экспертных систем, работающих по четким правилам, решение задачи на основе опыта всегда имеет "нечеткий" характер. Поэтому кроме класса тестируемого примера сеть вычисляет коэффициент уверенности в данном решении. Коэффициент уверенности зависит от заданного уровня надежности и рассчитывается по формуле:

$$КУ = (\text{Max1} - \text{Max2}) / R \times 100\%, \quad (6)$$

где $Max1$ - ответ выходного нейрона, отвечающего за класс-"победитель", $Max2$ - ответ выходного нейрона, выдавшего следующий по максимальной величине сигнал, R - уровень надежности. Судя по формуле ясно, что уверенность сети зависит от того, насколько наибольший из выходных сигналов превышает второй по величине сигнал. Естественно, если КУ получается более 100%, он приравнивается к этому числу. Из того, что в знаменателе правой части формулы стоит уровень надежности, следует, на первый взгляд, парадоксальный вывод: сеть, обученная лучше (уровень надежности больше) даст меньшую уверенность в ответе, чем сеть, обученная хуже. Однако при внимательном рассмотрении проблемы делается ясно, что при тестировании примера первой сетью, выражение, стоящее в числителе, также будет больше (ответ одного нейрона будет намного больше ответа другого) вследствие лучшей обученности. Кроме того, КУ выражает все же уверенность конкретной сети, которая во многом зависит от того, насколько тестируемый пример близок к примерам, на которых обучалась эта сеть.

Если пример отличается достаточно сильно, лучше обученная сеть будет и сомневаться больше, чем сеть с меньшим "опытом".

Один из показателей качества обучения - определение прогностической способности нейросети - состоит в подсчете процента правильно распознанных примеров. При сравнении качества обучения двух нейросетей, в случае, когда обе сети дают одинаковую прогностическую способность, можно подсчитывать средний процент уверенности при тестировании выборки. Он рассчитывается как средняя арифметическая процентных величин уверенности, полученных при тестировании каждого примера за известный результат.

Иногда необходимо знать, к каким еще классам, кроме найденного, близок тестируемый пример. Это можно сделать несколькими способами, из которых достаточно трудно выбрать наилучший, однако самый оптимальный, на наш взгляд, заключается в том, чтобы просто сравнить сигналы, полученные со всех выходных нейронов (их можно выразить в процентах от максимально возможного). Понятно, что когда все выходные сигналы близки друг к другу, сеть затрудняется дать уверенный ответ.

Из вышесказанного вытекает очень полезный для практики вывод. Изменяя в различных направлениях значения параметров примера и повторяя его тестирование, можно видеть, что и на сколько нужно изменить, чтобы пример стал принадлежать к требуемому классу. Это может быть полезным для медицинской диагностики и прогнозирования. Предположим, что сеть обучена дифференцировать больных и здоровых людей по набору клинических параметров. Изменяя на компьютере эти параметры, можно добиться, чтобы пример, определяемый как "больной", стал принадлежать классу "здоровый". Таким образом, станет ясно, какие клинические параметры подлежат изменению для улучшения состояния больного.

II.10. Общие аспекты создания медицинских нейросетевых экспертных систем

Любая экспертная система должна состоять условно из четырех блоков [75,181]: интерфейс с пользователем, база знаний, вычислительный блок, блок объяснений, позволяющий пользователю проследить "ход рассуждений" системы в конкретном случае. Связующим элементом между этими блоками является метод, с помощью которого экспертная система в ответ на запрос пользователя выдает результат (заключение). В работе [65] предлагается классификация таких методов на три основные группы - методы логических правил "в чистом виде", когда формализация правил получения результата осуществляется специалистом; те же методы, однако формализация правил осуществляется исследователем, наблюдающим за работой специалиста со стороны, и методы, основанные на принципе "смотри и учись".

Создание даже простых экспертных систем, основанных на методах 1 и 2, представляет собой нелегкую задачу, прежде всего потому, что требует совместной работы специалистов различного профиля. Традиционные экспертные системы, основанные на базах знаний и логических правилах, требуют для создания довольно большого времени и средств [289]. Создание традиционной экспертной системы можно условно разделить на несколько этапов.

1. Постановка задачи: определение целей работы экспертной системы, набора входных данных и формы представления ответа.
2. Сбор данных: набор репрезентативного материала для статистических исследований и его структурирование - разделение на подгруппы по разнообразным признакам.
3. Статистическая обработка: выявление закономерностей, связывающих входные данные с ответом - расчет средних и относительных величин, их сравнение, корреляционный, регрессионный, факторный анализы и т.д.
4. Создание базы знаний: оформление логических правил, по которым должна работать экспертная система.
5. Программирование алгоритмов: перенесение логических правил на язык программирования.
6. Создание интерфейса системы: разработка средств взаимодействия системы с пользователем - формы ввода данных, вывода ответа и т.п.
7. Отладка и тестирование: проверка работы программы и испытание в реальных условиях.

При создании логических экспертных систем наибольшую часть времени занимают 3, 4 и 5 этапы, требующие совместной работы как предметных специалистов, так и программистов и математиков. Несмотря на появ-

ление компьютерных средств проектирования экспертных систем, основная работа все равно возложена на специалистов. При этом возникают сразу несколько серьезных проблем.

Первая из них состоит в том, что при решении сложных реальных задач (экономика, проектирование, инженерия, биология) число логических правил значительно увеличивается. Часто возникает настолько сложная система взаимосвязей между ними, что ее просто не удастся осмыслить. Разбивка задачи на блоки также не всегда помогает: во-первых, это тоже не всегда просто сделать, во-вторых, при разбивке иногда могут теряться некоторые взаимосвязи.

Вторая, еще более серьезная проблема состоит в том, что далеко не всегда удастся выразить вычислительный процесс логическими правилами. Это может быть связано как со сложностью самой задачи, так и с особенностями деятельности предметного специалиста. Особенно ярко это проявляется в медицине, где процесс принятия решения во многом опирается на интуицию и опыт врача, не являющегося экспертом в области собственного мышления [65]. Во всех этих случаях говорят, что задача не поддается алгоритмизированию. Кроме того, даже если создателям удастся разработать алгоритм, никогда нет достаточной гарантии, что он будет корректно работать в реальных условиях, а это можно проверить только после окончания всех работ по созданию системы.

В создании самообучающейся системы также можно выделить несколько этапов, часть из которых совпадает с этапами создания традиционных систем.

1. Постановка задачи. То же, что и для традиционных систем плюс выбор оптимальной структуры нейронной сети и методов обучения (для большинства задач структура и методы стандартны).
2. Сбор обучающих данных. Набор примеров для обучения сети, каждый из которых представляет массив входных данных и соответствующий ему заранее известный ответ.
3. Создание и обучение нейросети. Данный этап не требует проведения статистических вычислений, а если задача укладывается в стандартную схему (в большинстве случаев), то и программистской работы. Если задача нестандартная, требуется адаптация структуры нейросети и метода вычисления оценки при обучении. Обучение нейросети в большинстве стандартных случаев представляет собой автоматический процесс, который только после его окончания требует участия специалиста для оценки результатов. Естественно, часто может требоваться корректировка, создание дополнительных сетей с другими параметрами и т.д., однако всегда есть возможность оценить работу системы на любом этапе обучения, протестировав контрольную выборку. Разрабатывая методологию создания нейросетевых экспертных систем, мы исходили из возможности разработки наиболее индивидуализированных (рассчитанных на одного конкретного пользователя-специалиста) систем самим этим специалистом. Конечно, ничто не мешает объединять в одной системе индивидуальный опыт нескольких специалистов. Отсутствие "математических" этапов реализует такие возможности. Предметный специалист в состоянии самостоятельно поставить задачу, более того, никто, кроме него, не сможет сделать это лучше. Сбор материала также должен осуществлять предметный специалист. Схемы постановки задач, способы представления данных и способы продукции ответа нейросетью разработаны таким образом, что большинство задач во многих областях укладываются в эти стандартные схемы. Поэтому при наличии хорошо продуманных инструментальных программных средств работы с нейронными сетями и документации к ним большинство специалистов способны самостоятельно разрабатывать не очень сложные нейросетевые приложения.
4. Создание интерфейса. То же, что и для традиционных экспертных систем.
5. Отладка и тестирование. Этап включает в основном отладку работы программы, т.к. тестирование часто проводится в процессе обучения сетей.
6. Доучивание. Этап, характерный только для обучающихся систем. При создании нейроэкспертных программ довольно редко возможно сразу собрать достаточное количество данных для хорошего обучения сети. Поэтому, создавая нейросистему, исследователи определяют наилучшие параметры сетей и проводят стартовое обучение. В последующем пользователи доучивают систему в условиях реальной работы и реальных данных, передавая ей опыт. Более того, коренное отличие методологии создания нейросетевых систем от традиционных состоит именно в том, что система никогда не создается сразу готовой, и более того, никогда не является полностью законченной, продолжая накапливать опыт в процессе эксплуатации.

Резюмируем имеющиеся преимущества нейросетевых экспертных систем перед обычными, которые, как уже говорилось, проявляются только при решении трудноалгоритмируемых задач.

1. Нейросети принимают решения на основе опыта, приобретаемого ими самостоятельно. "Самостоятельно" в данном случае означает то, что создателю экспертной системы не требуется устанавливать взаимосвязи между входными данными и необходимым решением, затрачивая время на разнообразную статобработку, подбор математического аппарата, создание и проверку математических моделей.
2. Решение, принимаемое нейросетью, не является категоричным. Сеть выдает решение вместе со степенью уверенности в нем, что оставляет пользователю возможность критически оценивать ее ответ.
3. Нейросеть позволяет моделировать ситуацию принятия решения.
4. Нейросети дают ответ очень быстро (доли секунды), что позволяет использовать их в различных динамических системах, требующих незамедлительного принятия решения.
5. Возможности нейросетей (коррекция классификационной модели, минимизация обучающих параметров и др.) позволяют упрощать процесс создания экспертных систем, определять направления научного поиска.

Главным критерием работы нейросетевых экспертных систем должна быть практика - многократные испытания и проверки в самых различных условиях.

Определенным препятствием использования нейросетей может являться все же некоторая ограниченность задач, решаемых ими. Иногда в блоке трудноалгоритмируемых задач, решаемых с помощью самообучающейся экспертной системы, могут присутствовать элементы четких правил. В таком случае совершенно логично комбинировать в одной экспертной системе несколько нейросетей или даже обычные математические методы и строить из них иерархические блоки, одни из которых используют для своих действий результаты работы других. Следует подчеркнуть, что применение неявных алгоритмов не противоречит и не отменяет использование формальных методов, а может дополняться ими при необходимости. Например, если с помощью нейросети определяется оптимальная комбинация лекарственных препаратов для лечения пациента, и имеется совершенно четкое противопоказание к назначению определенного препарата, в экспертную систему может быть введен простой логический блок, препятствующий назначению этого лекарства независимо от решения нейросетей.

Ниже мы рассмотрим принципы и особенности создания нейросетевых экспертных систем для биологии и медицины.

II.11. Постановка задачи

Постановка задачи всегда является прерогативой предметных специалистов.

Прежде всего, необходимо определить, что представляет собой акт работы экспертной системы, начинающийся со ввода данных (условия задачи) пользователем и заканчивающийся выдачей ответа. Например, в медицинских диагностических задачах акт работы системы чаще всего начинается с введения в ЭВМ данных о пациенте (симптоматика, анамнез, результаты анализов и т.д.) и заканчивается выдачей возможного диагноза и/или прогноза. Часто одна задача komponуется из нескольких подзадач. В этом случае каждой подзадаче может соответствовать отдельный акт работы системы, хотя для пользователя это может быть совершенно незаметным. Например, по данным о пациенте требуется установить диагноз и назначить соответствующее лечение. Установление диагноза на базе введенных параметров - первая подзадача, назначение терапии - вторая, при этом для назначения терапии нужны не только исходные данные, но и результат решения предыдущей задачи - диагноз.

Полезно сразу же для каждой подзадачи определить ее тип (классификация, предикция, векторная предикция).

Обычно каждая подзадача решается одной нейросетью или несколькими нейросетями, объединенными в один функциональный блок (малые эксперты). При этом введенные данные подаются последовательно на каждую нейросеть блока и каждая нейросеть выдает ответ. Ответы могут различаться, поэтому в такой ситуации требуется разработать способ получения единственного ответа. Это можно сделать двумя способами:

1. Путем логических правил. Например, если 5 нейросетей выдали ответ "здоров", а 2 - "болен", то общее решение - "здоров", т.к. за него проголосовало большее число нейросетей-экспертов. Если не удастся формализовать правило, можно принимать решение на основании степеней уверенности каждой из сетей.
2. Путем надстройки над блоком малых экспертов нейросети-"супервизора", которая обучена принимать решение по результатам работы этих малых экспертов.

После определения акта работы системы и разбивки (если требуется) задачи на подзадачи следует разработка схемы обучающих примеров для каждой из подзадач. Схема примера включает список входных и выходных параметров для данной подзадачи.

Определение списка входных данных - квалифицированная работа предметного специалиста, требующая знания изучаемой области и ориентировочной важности тех или иных параметров, необходимых для получения ответа. Желательно в начале работы над проектом задать некоторую избыточность списка входных данных. В дальнейшем "лишние" параметры можно будет легко исключить из работы системы, добавить же новые несколько труднее, прежде всего потому, что потребуются вновь обращаться за этими параметрами к источникам данных.



Рисунок 2.6. Схема движения информации для экспертной системы с 5 нейросетями-экспертами, решающими одну и ту же задачу и логическим блоком, осуществляющим голосование для выдачи заключительного решения

Далее желательно составить наглядную схему движения информации в экспертной системе начиная со ввода данных из внешнего мира и заканчивая выводом ответа (ответов) пользователю. Пример такой схемы приведен на рисунке 2.6.

Необходимо определить ориентировочные размеры обучающих выборок. Так, в классификационных задачах (подзадачах) желательно, чтобы каждый класс ответа был представлен достаточным количеством примеров. Необязательно, но желательно, чтобы количества примеров каждого класса не различались слишком сильно (более, чем на порядок).

Следует заметить, что предварительное обучение и тестирование нейросетей можно проводить на небольшом количестве примеров с целью определения дальнейшей стратегии и тактики обучения, а также уточнения общего размера обучающей выборки.

II.12. Представление обучающих данных

Следующий этап работы над проектом - разработка представления обучающих данных. Нейросети оперируют с информацией, представленной только в виде чисел. Числа подаются на входные синапсы нейросети; ответы, снимаемые с выходных нейронов, также представляют собой числа, поэтому для оценки примера заранее известный ответ также должен быть представлен в виде числа (чисел). Информация же, на основании которой нейросеть должна давать ответ, может быть самого разнообразного вида: термины, описывающие какие-либо ситуации, числа различного вида и величины [298], динамические ряды, массивы, графики, динамические кривые, двух- и трехмерные изображения и т.д. Поэтому возникает необходимость корректного представления этой информации в виде чисел, сохраняющих смысл и внутренние взаимосвязи в данных.

Существует огромное количество способов представления информации для различных целей [204].

Для работы нейронных сетей с медико-биологическими данными мы предлагаем по возможности полную классификацию данных, с которыми может столкнуться создатель медицинских экспертных систем, и оптимальные способы их представления в численном виде, учитывающие специфику работы нейросетевых систем. Однако это не готовые рецепты, поэтому в каждом конкретном случае все же требуется квалифицированное решение специалиста.

1. Число с "плавающей точкой". Один из самых распространенных типов данных. Данные такого типа могут принимать любые значения, дробные или целые. Чаще всего они положительны, но могут быть и отрицательными. Немаловажно, что для работы нейронных сетей практически не имеет значение, подчиняется или нет вариационный ряд этих данных закону нормального распределения. Как правило, данные такого вида располагаются на каком-либо интервале с нечеткими границами. Примером может послужить большинство данных лабораторных анализов. Данные в виде чисел с "плавающей точкой" не требуют каких-либо перерасчетов и могут использоваться в готовом виде. Следует особо отметить, что способы кодирования таких показателей путем разбиения на интервалы и присвоения каждому интервалу порядкового номера [97] нежелательны для нейронных сетей.

2. **Взаимоисключающие варианты.** Один из наиболее сложных типов данных, требующих продуманного представления. Информация при этом представлена в виде одного и только одного варианта из заранее известного и ограниченного набора вариантов и не может принимать вид дробного числа. Простейшим примером может служить пол человека - мужской или женский. Такая информация требует численного кодирования. В приведенном примере можно закодировать мужской пол как 1, женский - как 2 или наоборот. Однако далеко не всегда можно сделать такое простое и произвольное кодирование. Для обучения нейросетей подобную информацию логично подразделять на 3 основных подтипа.

А. Неупорядоченные варианты - приведенный пример с полом человека. Их можно кодировать произвольным способом. Часто к этому типу относятся данные, представляемые всего двумя вариантами (да - нет, согласен - не согласен, болел - не болел и т.д.).

Б. Упорядоченные варианты. Такие данные находятся в определенных взаимосвязях друг с другом, которые могут быть выражены отношениями типа "больше", "меньше". Примером может служить степень тяжести заболевания (I, II, III). В любом случае варианты располагаются в определенном порядке - как правило, возрастания или убывания.

В. Частично упорядоченные варианты. Способ упорядочивания не очевиден, однако его можно найти, если это необходимо для решения задачи.

3. **Совместимые варианты.** Информация может быть представлена одним или одновременно несколькими вариантами из известного и ограниченного набора вариантов. Примером может являться наличие у обследуемого каких-либо заболеваний или заболеваний, перенесенных в детстве. В таких случаях имеется два различных подхода к кодированию данных.

А. Если варианты неупорядоченные, наилучший (но, к сожалению, не всегда удобный) способ состоит в том, чтобы разбить признак на несколько признаков, количество которых равно количеству вариантов и каждый из них кодировать отдельно. Каждый подпризнак в таком случае делается самостоятельным признаком и подается на отдельный входной синапс нейросети.

Б. Если варианты упорядоченные, можно применить принцип битовой маски.

4. **Дата, время.** Очень часто медицинские данные содержат даты различных событий в жизни обследуемых. Для численного представления временных точек необходимо в каждом признаке выбирать соответствующую точку отсчета и, отталкиваясь от нее, выражать временной интервал в удобных единицах (секунды, часы, сутки, годы). Например, если у больного указана дата возникновения какого-либо заболевания, удобнее перевести ее в возраст, который соответствовал этому событию. Сделав это для всех обследуемых, специалист приведет показатель к единой шкале. Если требуется другой подход, можно посчитать, сколько времени прошло с момента возникновения заболевания до момента настоящего обследования. В каждом случае предметный специалист должен выбрать способ представления, наиболее хорошо отражающий смысл параметра.

5. **Графики.** Разработка способа представления графиков часто требует довольно большого времени.

А. Наиболее простой, но не всегда возможный способ - дискретное разложение графика. Однако для подачи такой информации потребуется большее количество входных синапсов нейросети.

Б. Можно измерять на графике специально выбранные величины, отражающие наиболее важные характеристики явления. Например, для ЭКГ - это ширина и высота различных зубцов, наличие отрицательных зубцов (да, нет) и т.д. Такой способ может оказаться и экономнее, и эффективнее, однако требует хорошего знания изучаемого явления. Во многих случаях приходится прибегать к совмещению обоих методов, особенно в экспериментальных работах при изучении новых явлений с помощью нейросетей.

6. **Произвольные изображения.** Для подачи изображения на нейросеть оно представляется в виде большого массива чисел (иногда состоящего из сотен тысяч элементов). Каждое число при этом отражает соответствующую точку изображения, разделенного на маленькие фрагменты. Чем больше фрагментов, тем точнее представление изображения, но тем больший массив для этого требуется. Стандартное графическое изображение компьютеров IBM AT 286 имеет размер 640*350 точек и может быть представлено массивом из 224000 чисел. Кодировка каждой точки может быть различной. Если изображение монохромное и не допускает полутонов, каждая точка может быть отображена значениями 0 (белая) или 1 (черная) или наоборот. Для хранения такого значения достаточно 1 бита информации, поэтому для представления всего изображения потребуется 28000 байт, что вполне приемлемо. Если же изображение цветное или имеет полутона, то каждая точка должна выражаться числом, разрядность которого достаточна для представления любого цвета или полутона.

После разработки списка обучающих параметров для каждой подзадачи и определения способа представления каждого параметра и ответа можно приступить к формированию обучающих выборок - сбора информации и помещения ее в базы данных.

II.13. Инициализация нейронной сети

После формирования обучающей выборки производится инициализация нейронной сети (сетей), для которой определяются стартовые параметры. Данная подглава посвящена выбору стартовых параметров нейросети в зависимости от обучающей выборки и цели обучения.

Разработанная нами методика создания нейросетевых экспертных систем включает фиксированный набор стартовых параметров, выбор которых может осуществляться предметным специалистом. Однако даже этот небольшой набор может быть минимизирован путем автоматизации установки достаточно очевидных параметров.

Список стартовых параметров включает следующие пункты (параметры, выбор которых может быть автоматизирован, помечены звездочками):

- 1*. Выбор типа нейронной сети;
- 2.* Имя файла нейронной сети;
3. Схема подачи обучающих данных, которая определяет количество входных сигналов и соответствующих им входных синапсов, а также ответ;
- 4*. Включение или выключение нормирования входных сигналов;
- 5*. Количество нейронов;
- 6*. Параметр плотности (количество нейронов, на которые подается один входной сигнал);
- 7*. Время отклика нейросети (число тактов функционирования нейросети при прохождении одного примера с момента подачи входных сигналов до выдачи ответа);
- 8*. Величина характеристики нейронов.

Как видно, в минимизированном варианте списка параметров специалист-пользователь должен всего лишь поставить задачу, не задумываясь о выборе остальных параметров.

Рассмотрим методику задания каждого параметра, а также вариант, который принимается при автоматической установке.

Следует заметить, что в рамках принятой нами идеологии создание нейросетей должно осуществляться при наличии стартовой обучающей выборки, находящейся в базе данных, что значительно облегчает выбор параметров пользователем и дает возможность автоматизации выбора параметров.

1. Выбор типа нейронной сети. Определяется типом задачи (классификация, предикция, векторная предикция). Перед выбором необходимо убедиться в соответствии обучающей выборки типу нейросети. При автоматическом выборе программа, после определения пользователем набора обучающих параметров и выбора поля базы данных, в котором содержится ответ, осуществляет анализ этого поля. Если данные в нем представлены целыми числами небольшой размерности или фиксированным набором чисел с “плавающей точкой”, устанавливается классификационный тип нейронной сети. Если же данные представлены числами с “плавающей точкой” с достаточно широким варьированием, устанавливается предикционный тип нейросети.

2. Имя файла нейронной сети. При автоматической установке имя файла связывается с установленной задачей.

3. Схема подачи обучающих данных и ответа не может быть автоматизирована, так как изначальный набор обучающих параметров и параметры, содержащие ответ, могут быть заданы только самим специалистом. При наличии базы данных пользователь указывает, какие поля базы рассматриваются как обучающие, и в каких полях содержатся ответы. Каждая запись базы является примером, если ячейка в поле, содержащем ответ, не пуста, и если пользователь специально не указал, что данная запись не должна участвовать в обучении. Каждый входной (обучающий) параметр можно при обучении и тестировании подавать на один (стандартно) или несколько (при необходимости) входных синапсов нейросети. Второй вариант можно использовать в тех случаях, если пользователь заранее считает, что какой-либо параметр должен играть особое значение для получения ответа и его влияние необходимо усилить. Для примера рассмотрим две схемы. Первая (Таб. 2.1) задается программой по умолчанию (стандартно) и не меняется, если создателю нейросети нет необходимости переопределять форму подачи данных. Вторая схема (Таб. 2.2) является результатом направленных действий создателя нейросети.

Таблица 2.1.

Схема подачи обучающих параметров и определение ответа, устанавливаемые стандартно

Поля базы данных	Количество входных синапсов, на которые подается обучающий параметр	Номера входных синапсов, на которые подается обучающий параметр
1. Диагноз	1	- (Ответ)
2. Возраст	1	1
3. Пол	1	2
4. Количество эритроцитов	1	3
5. Количество лейкоцитов	1	4

6. Гемоглобин	1	5
---------------	---	---

В первой схеме база данных содержит 6 полей, содержащих данные об обследуемых. Первое поле содержит ответ (диагноз), остальные поля являются обучающими. Если поле, содержащее ответ, первое в базе данных, не требуется переопределять ответ. В приведенном примере 5 обучающих полей, данные каждого из них будут подаваться на один соответствующий входной синапс.

Во втором примере поле, содержащее ответ, стоит последним; кроме того, имеются поля, содержащие код обследуемого и его фамилию. В этой ситуации пользователь должен указать, что ответом является именно поле “Диагноз”.

Подавать на вход нейросети код обследуемого не имеет никакого смысла, поэтому данное поле выключается из схемы подачи входных сигналов, несмотря на то, что оно может иметь числовой тип. Поле, содержащее фамилию обследуемого, также выключается из схемы, т.к. оно является не числовым, а символьным. Поля, содержащие данные о количестве эритроцитов и гемоглобине, подаются соответственно на 2 и 3 входных синапса создаваемой нейросети, что будет определять их относительно большее влияние на выдачу ответа у обученной сети. Таким образом, несмотря на то, что число обучающих параметров равно по прежнему 5, число входных синапсов будет увеличено до 8.

Таблица 2.2.

Схема подачи обучающих параметров и определение ответа, заданные создателем нейросети

Поля базы данных	Количество входных синапсов, на которые подается обучающий параметр	Номера входных синапсов, на которые подается обучающий параметр
1. Код пациента	-	-
2. Ф.И.О. пациента	-	-
3. Возраст	1	1
4. Пол	1	2
5. Количество эритроцитов	2	3, 4
6. Количество лейкоцитов	1	5
7. Гемоглобин	3	6, 7, 8
8. Диагноз	-	- (Ответ)

Подачу некоторых входных параметров на несколько входных синапсов можно рекомендовать и в случаях, когда общее число обучающих параметров мало (единицы).

4. Включение или выключение нормирования входных сигналов. Нормирование входных сигналов представляет собой один из видов предобработки и является исключительно важным в методологии создания нейросетевых экспертных систем. При нормировании на входной синапс подается не величина параметра (для данного примера), а ее эквивалент, полученный путем пересчета по определенной схеме. Мы применяем нормирование входных сигналов на диапазон $[-1...1]$. Система нормирования имеет два аспекта - методологический и технологический. Первый состоит в том, что нормирование позволяет унифицировать представление информации внутри “черного ящика” нейросетевой экспертной системы и поэтому отменяет необходимость создателю и/или пользователю экспертной системы контролировать диапазоны числовых значений медико-биологических данных. Технологический аспект заключается в следующем. Разработанная технология обучения нейронных сетей предусматривает универсальную структуру и алгоритмы обучения для медико-биологических данных любого характера. Однако в результате проводимых нами многочисленных экспериментов было установлено, что наиболее универсальная и быстрообучающаяся архитектура полносвязной сигмоидной (имеющей характеристическую функцию нейронов) нейросети оптимально работает при нахождении входных сигналов в диапазоне приблизительно $[-1...1]$. При расширении этого диапазона происходит сначала практически незаметное, плавное, а затем быстро нарастающее снижение качества обучения, особенно ярко проявляющееся при сильно различающихся диапазонах у разных входных сигналах. На рисунке 2.7 показан график зависимости общего числа тактов обучения простых двухнейронных сетей от диапазона, на который нормировались данные. Все сети создавались с исходно одной и той же картой весов синапсов (что достигалось копированием карты) и одинаковыми параметрами. По оси X отложены диапазоны, на которые нормировались одни и те же значения входного сигнала. Числа на оси X показывают величину диапазона (центр диапазона в приводимых экспериментах являлся нулем). Первая точка с величиной диапазона 2 означает нормирование входного сигнала на диапазон $[-1...1]$. По оси Y отложено общее число тактов функционирования сетей, каждый раз заново обучавшихся на данных, нормированных на

соответствующий диапазон. Как можно видеть, общее число тактов функционирования при увеличении диапазона входных значений растет, хотя и довольно плавно.

Еще в большей степени нормирование влияет на экстраполяционные возможности нейросети. Исследования показали, что процент правильно распознанных примеров, не входящих в обучающую выборку, максимален также при нормировании входных данных на диапазон $[-1...1]$.

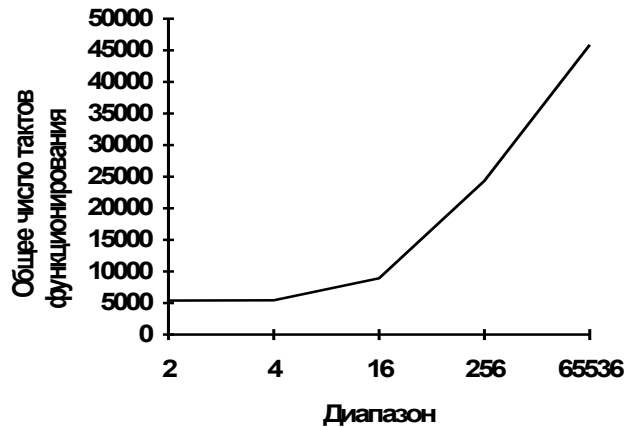


Рисунок 2.7. График зависимости общего числа тактов обучения от диапазона нормирования входных сигналов

Учитывая результаты экспериментов, разработанная методология предусматривает нормирование всех входных параметров на диапазон $[-1...1]$. Каждый входной сигнал перед подачей на синапс пересчитывается по формуле

$$Y_i = 2 * (x_i - \min_i) / (\max_i - \min_i) - 1 \quad (7),$$

где x - исходный сигнал, Y_i - получаемый нормированный сигнал, \min и \max - соответственно минимальное и максимальное значения интервала входных параметров в поле, подаваемом на синапс i .

Диапазон входных параметров рассчитывается для каждого поля, подаваемого на синапсы нейросети. Расчет происходит при создании нейросети. После создания нейросеть хранит минимум и максимум диапазона в своем файле. Расчет диапазонов происходит автоматически исходя из значений, заданных в примерах обучающей выборки. Поэтому желательно, чтобы обучающая выборка содержала примеры с возможными крайними значениями всех обучающих параметров. Если впоследствии, например при дообучении или тестировании, какое-либо значение будет находиться вне промежутка $\min..max$, пересчитанное значение будет соответственно лежать за пределами диапазона $[-1...1]$. Если "выпадение" из интервала будет небольшим (десятые доли), это практически не повлияет на качество дообучения и тестирование.

Тем не менее, рекомендуется после создания нейросети (до начала всякого обучения!) внимательно просмотреть диапазоны значений, соответствующие каждому входному синапсу, и если в будущем предполагается подача значений вне данного диапазона, вручную изменить его. Ни в коем случае нельзя менять диапазоны после обучения нейросети, т.к. это приведет к последующей некорректной обработке входных сигналов, сбоем при дообучении и некорректному тестированию. При автоматическом задании параметров сети всегда устанавливается нормирование, автоматический подсчет диапазонов значений и расширение их на заданную относительную величину. Отмена нормирования предусматривается в основном для проведения экспериментов и исследований, как возможность дополнительной настройки.

Кроме нормирования входных сигналов, устанавливается нормирование значений ответов у нейросетей-предикторов. Проведенные эксперименты показали безусловное преимущество такого подхода. Нормирование значений ответов проводится по схеме, аналогичной нормированию входных сигналов.

5. Количество нейронов. Этот параметр определяет суммарное количество синаптических связей нейронной сети. Для полносвязной нейросети оно равно квадрату числа нейронов. Если сеть использует адаптивную матрицу входных сигналов (в нашей методике это делается всегда), общее число подстраиваемых связей равно квадрату числа нейронов плюс произведение числа входных синапсов и плотности подачи входных сигналов (на сколько нейронов подается каждый входной сигнал).

Оптимальное количество нейронов во многом зависит от решаемой задачи. Большее число нейронов повышает гарантию успешного обучения, но увеличивает размер нейросети, а значит, время ее срабатывания при тесте и время ее загрузки с диска компьютера в память. В общем случае, число нейронов может быть равно числу обучающих параметров. В классификаторах без адаптивной матрицы входных сигналов количество нейронов устанавливается автоматически и равно сумме числа обучающих параметров и количества классов в задаче. Если

набор входных параметров избыточен (предполагается, что для обучения можно обойтись лишь частью этого набора) можно задавать число нейронов меньшим.

Не представляется возможным корректно исследовать зависимость качества обучения от числа нейронов, т.к. невозможно создать сети с одинаковыми стартовыми картами и разным числом нейронов. При сравнении сетей с различными картами на качество будет влиять (хотя и не сильно) индивидуальность сети, определяемая случайными стартовыми значениями синаптических весов.

При автоматическом задании числа нейронов предлагается следующая технология. Инициализируется и обучается нейросеть с небольшим количеством нейронов (например, 2). При невозможности обучения, в зависимости от суммарной оценки и количества входных синапсов рассчитывается новое, увеличенное количество нейронов. Инициализируется и обучается новая сеть, повторяющая параметры предыдущей, но имеющая заново установленное большее число нейронов. Процесс повторяется до тех пор, пока какая-либо из сетей не обучится полностью. Недостатком метода является увеличение времени, затрачиваемого на обучение. Преимущества - создателю экспертной системы нет необходимости экспериментировать с различным количеством нейронов, на что в конечном итоге может потребоваться гораздо больше времени. Кроме того, предлагаемый способ позволяет избежать создания заранее слишком избыточной сети, которая может быстро и хорошо обучиться на обучающей выборке, однако будет обладать низкой экстраполяционной способностью.

6. Параметр плотности. Плотность подачи входных сигналов определяет, на сколько нейронов будет одновременно подаваться сигнал с каждого входного синапса (не путать подачу некоторых, определяемых создателем сети, сигналов на несколько входных синапсов). При числе нейронов, равном количеству входных параметров, и плотности, равной единице, каждый входной сигнал подается на один соответствующий нейрон. Если в этом же случае плотность будет равна числу нейронов, то каждый входной сигнал будет подаваться на все нейроны. Такое "размазывание" сигналов по нейронам обеспечивает адаптивная матрица входов. В общем случае, это всегда приводит к улучшению качества обучения, хотя и замедляет срабатывание сети и незначительно увеличивает ее размер. При автоматическом задании плотности она устанавливается равной числу нейронов.

7. Время отклика. Определяет число тактов функционирования сети с момента подачи входных сигналов до момента снятия выходных сигналов. Эксперименты показали, что в подавляющем числе медико-биологических задач следует задавать этот параметр равным 2 (редко 3). Это связано с относительно тесными взаимосвязями (часто приближающимися к линейным), присутствующими в медицинских данных. Большие значения времени отклика, как правило, приводят к замедлению обучения и снижению прогностической способности нейросети. Несколько большие значения времени отклика можно порекомендовать для сетей-предикторов. На рисунке 2.8 показаны результаты исследования зависимости качества обучения (процент правильно распознанных примеров, не входящих в обучающую выборку) бинарных классификаторов с исходно одинаковыми картами от заданного времени отклика.

Как видно из диаграммы, с увеличением времени отклика наблюдается снижение процента правильно распознанных примеров тестовой выборки, несмотря на то, что все 9 нейросетей полностью обучились на обучающей выборке.



Рисунок 2.8. Процент правильно распознанных примеров тестовой выборки в зависимости от заданного времени отклика бинарных классификаторов с исходно одинаковыми картами

Эксперименты показали, что увеличение времени отклика приводит также к увеличению общего числа тактов функционирования, необходимого для полного обучения сетей практически на всех медицинских задачах, обсуждаемых ниже. Кроме того, увеличение реального времени, требуемого на один такт работы нейросети при

большом времени отклика, увеличивает еще и машинное время, требуемое для обучения. Поэтому при автоматическом задании времени отклика оно принимается равным 2.

8. Величина характеристики нейронов. Как уже говорилось, при прохождении сигнала через нейроны он пересчитывается по функции нейрона, имеющей заданный параметр характеристики. В результате величина сигнала всегда уменьшается, причем чем больше характеристика нейрона, тем существеннее уменьшение одного и того же сигнала (Рисунок 2.9).

Кроме того, разность двух поданных сигналов (уже нормированных) после их преобразования по характеристической функции будет различной в зависимости от характеристики и зон, в которых находятся поданные сигналы. Функция с малой характеристикой обеспечивает относительно большую разность между преобразованными сигналами, которые до преобразования находились или на значительном расстоянии друг от друга, или группировались в зоне наиболее крутого участка функции (около нуля). Наоборот, функция с большой характеристикой лучше разделяет сигналы, попадающие в крайние зоны и находящиеся на небольшом расстоянии друг от друга. Так как довольно значительная часть медико-биологических параметров подчиняется закону нормального распределения или же носят дискретный характер, нейронные сети с малой характеристикой нейрона обучаются на этих данных гораздо быстрее, особенно, если в задаче, например, классификации, классы достаточно легко разделимы в пространстве входных параметров. Однако сети с большей характеристикой обладают значительно лучшими экстраполяционными способностями, хотя и хуже обучаются.

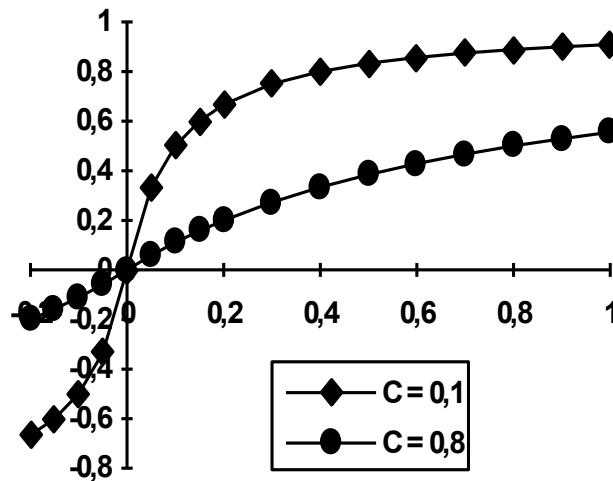


Рисунок 2.9. Схема изменения сигнала при прохождении через нейрон в зависимости от величины характеристики

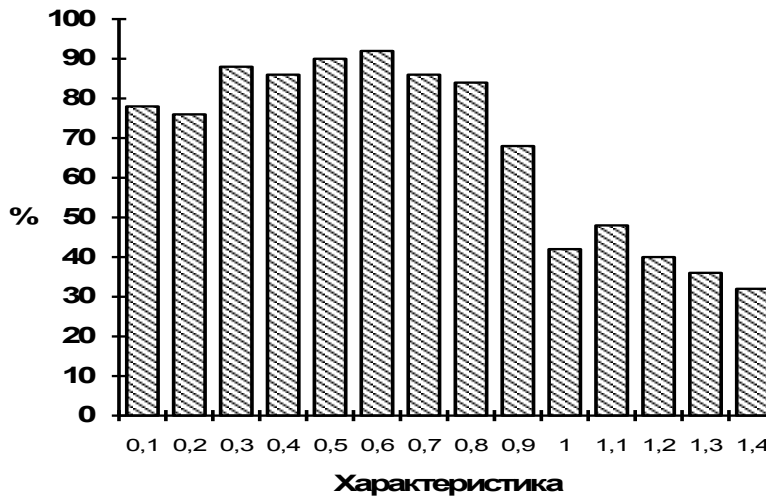


Рисунок 2.10. Процент правильно распознанных примеров тестовой выборки в зависимости от заданной величины характеристики нейронов у сетей с исходно одинаковыми картами

Приводимые на рисунке 2.10 диаграммы зависимости процента правильно распознанных примеров тестовой выборки от характеристики сети никак не могут претендовать на обобщение закономерности, однако выявленная тенденция позволила выработать достаточно простую методологию задания характеристики (в том числе автоматической). Если характеристика устанавливается пользователем, рекомендуется вначале обучать сеть с небольшой характеристикой, а при успешном обучении генерировать и обучать новые сети, увеличивая этот параметр. Нельзя менять характеристику у обучающейся или обученной сети, т.к. это приведет к некорректной обработке входных сигналов. Мы рекомендуем диапазон значений характеристики от 0,1 до 0,8.

При автоматическом задании этого параметра характеристика вначале устанавливается небольшой, а затем, в случае успешного обучения нейросети, постепенно повышается.

II.14. Стратегия и тактика обучения нейронных сетей

Под стратегией обучения нейросетей понимается общий план обучения, включающий разбивку задачи на подзадачи, определение типа и количества нейросетей, обучаемых по каждой из них, предварительные параметры сетей, планирование действий в случае возможных затруднений.

Тактика представляет собой возможное вмешательство оператора в процесс обучения с целью его ускорения, подстройки некоторых параметров, а также оптимальные действия при невозможности дальнейшего обучения сети.

Сформулируем цель обучения, на достижение которой направлены стратегия и тактика. Целью будем считать полное на данном задании обучение нейросети (набора нейросетей-экспертов) с минимально возможным числом подстраиваемых связей, максимально возможной характеристикой и максимально возможным уровнем надежности (минимальным уровнем отклонения). Дополнительным условием может быть минимальное (или определенное пользователем) число входных сигналов.

Критерием достижения цели будем считать результат тестирования набора примеров с известными ответами, не входящих в обучающую выборку. Требуемый результат определяется пользователем.

Рассмотрим, как влияют на качество и длительность обучения некоторые параметры. В таблицу 2.3 сведены зависимости между обучением (требуемым временем и качеством) сети, ее параметрами, особенностями задачи и используемого компьютера.

Таблица 2.3.

Зависимость времени и качества обучения нейросетей от их параметров, особенностей задачи и применяемого компьютера. Стрелки в двух правых колонках показывают, как изменяются длительность и качество обучения при изменении параметра, указанного слева

Параметр	Длительность обучения	Качество обучения
Увеличение тактовой частоты компьютера	↓	-
Вывод информации в процессе обучения	↑	-

на экран в графическом режиме (по сравнению с текстовым режимом)		
Увеличение количества примеров	↑	↑
Увеличение количества обучающих параметров	↑	↑
Увеличение количества классов (в классификаторах)	↑	↓
Увеличение размерности вектора ответа (в предикторах)	↑	↓
Близкое количество примеров каждого класса (в классификаторах)	↓	↑
Повышение уровня надежности (в классификаторах)	↑	↑
Повышение уровня отклонения (в предикторах)	↓	↓
Увеличение числа нейронов	↑	↓
Увеличение параметра плотности	↑	↑
Увеличение времени отклика сети	↑	↓
Увеличение характеристики	↑	↑

Разработанная методология включает две стратегии: с участием пользователя и без него. Автоматизированное выполнение стратегии может проводиться в двух вариантах - повторять принципы "ручной" стратегии, или использовать другие правила. Кроме того, стратегии автоматического обучения подразделяются еще на два класса - стратегии решения подзадачи и стратегии решения единой задачи, состоящей из взаимосвязанных (параллельно или иерархически) подзадач. Мы заранее отказались от "ручной" стратегии решения единой комплексной задачи, так как, во-первых, они встречаются не так уж часто, во-вторых, при их решении (особенно при достаточно большом количестве связанных подзадач) число подстраиваемых параметров, за которым необходимо следить пользователю, может очень сильно вырасти.

Примером может служить минимизация набора обучающих параметров в системе из нескольких иерархически связанных нейросетей, одни из которых используют для выдачи результата ответы других как входные параметры. Следует заметить, что пользователь вовсе не должен обладать знаниями этих стратегий. Именно для такого случая и разработаны автоматизированные стратегии обучения. Рассмотрим вначале принципы "ручной" стратегии для решения одной подзадачи (сведенной к элементарной - классификации или предикции).

Как правило, первый стратегический шаг для решения подзадачи - создание нейросети с параметрами, максимально выгодными для подтверждения факта принципиальной возможности обучения. В этом случае задается число нейронов и плотность, равные исходному количеству обучающих параметров (в случае классификационных задач эти параметры можно еще увеличить на число классов в задаче). Задаются минимальные значения времени отклика нейросети, характеристика и уровня надежности (для предикторов - требуемый уровень допустимого отклонения). Если такая нейросеть обучается успешно, можно считать, что задача имеет закономерности, связывающие входные параметры и результат.

Далее желательно найти максимальный уровень надежности (в классификаторах) или минимальный уровень отклонения (для предикторов), с которым может обучиться сеть. Для этого нет необходимости генерировать новую нейросеть. Разработанный нами программный инструментарий (программа AcceStat-2000 "NeuroMaster") позволяет задать режим доучивания с автоматическим ступенчатым повышением уровня надежности. Это означает, что после каждого успешного полного обучения уровень надежности будет автоматически повышаться на заданную пользователем величину (шаг), и обучение будет продолжаться, пока не перестанет быть возможным. После окончания процесса предыдущий уровень надежности, при котором сеть обучилась полностью, и является максимально возможным для данной сети.

В случае предикторов используется понятие уровня отклонения, который определяет максимальное расхождение между требуемым (заранее известным) и вычисляемым сетью ответами, при котором пример считается правильно распознанным. При этом качество обучения тем выше, чем меньший уровень отклонения позволяет сети тестировать все примеры правильно, т.е. увеличивается точность ответа сети. Автоматический режим при этом снижает уровень отклонения после каждого полного обучения. Минимально возможный уровень отклонения равен нулю (абсолютное совпадение ответов) и практически не может быть достигнут.

Один из принципов стратегии - создание и обучение для каждой подзадачи не одной, а нескольких нейросетей. Желательно создать несколько сетей с разными характеристиками и после их обучения сравнить их прогностические способности. Весьма вероятно, что при тестировании контрольной выборки разными нейросе-

тиями у каждой из них будут свои собственные ошибки. Решение в таком случае принимается на основании голосования и сравнения коэффициентов уверенности каждой из сетей.

Как правило, классификаторы, распознающие несколько классов одновременно, обучаются несколько хуже, чем бинарные классификаторы. В наших исследованиях встречались ситуации, когда задача с 5 классами не могла быть решена одним 5-классовым классификатором, а система из нескольких бинарных классификаторов прекрасно решала задачу. В подобных ситуациях есть несколько способов решения проблемы.

Изменение весов классов.

При обучении классификатора каждому классу задачи можно присвоить вес - "степень внимания", которая будет уделяться нейросетью примерам данного класса. Исходно веса всех классов равны единице. При увеличении веса какого-либо класса оценка каждого примера, принадлежащего этому классу, будет умножаться на его вес. Таким образом, нейросеть будет прилагать особые усилия для распознавания примеров этого класса. При задании нулевого веса оценки всех примеров класса будут равны нулю и эти примеры будут считаться распознанными. Практически это эквивалентно исключению всех примеров класса из обучения.

Изменение весов классов - элемент как стратегии, так и тактики. В стратегическом плане можно спроектировать систему "малых экспертов" [25]. Если задача включает, например, 3 класса, можно использовать 3 нейросети, каждая из которых обучается с повышенным весом "своего" класса. В итоге такая нейросеть будет различать все 3 класса, но "свой" класс - особенно хорошо. При тестировании примера решение принимается опять таки голосованием с учетом особого мнения "экспертов".

Разделение задачи.

Если одна нейросеть не может обучиться различать несколько классов или делает это недостаточно хорошо, можно разделить задачу между несколькими разными сетями (принцип, основанный на дихотомии). Это делается следующим образом. Предположим, задача имеет 4 класса. Создается 3 бинарных классификатора. Первый обучается отличать примеры 1 класса от примеров 2,3 и 4 классов, объединенных в один класс. Второй бинарный классификатор обучается отличать примеры 2 класса от примеров 3 и 4 класса, также объединенных в один класс. Третья сеть обучается различать примеры 3 и 4 класса. Тестирование примера при этом осуществляется так: пример подается первой сети. Если она относит его к 1 классу, ответ и есть 1 класс, тестирование прекращается. Если сеть относит пример ко 2 классу, это означает, что на самом деле он может принадлежать 2,3 или 4 классам. Поэтому пример подается второй сети. В зависимости от ее ответа тест может остановиться или продолжиться третьей сетью. В такой системе пример в конце концов оказывается распознанным.

Для предикционных задач подобный способ неприемлем по причине отсутствия классов, поэтому простейший способ - вычисление среднего ответа у нескольких нейросетей. Более сложный метод - привлечение классификаторов для решения предикционных задач. В случае одномерной предикции можно разбить интервал значений ответа на несколько участков (необязательно равных) и обучить классификатор распознавать, к какому участку принадлежит пример. Если точности ответа недостаточно, для каждого участка создается и обучается свой предиктор, умеющий определять ответ только у примеров, отнесенных классификатором к этому участку. Здесь мы наблюдаем иерархическую систему нейросетей, в которой предикторы подчинены "центральному" классификатору. Подобная система может работать и в задачах классификации, когда число классов слишком велико.

После успешного обучения по вышеприведенным схемам желательно переобучить сети с повышением характеристики, особенно в случае недостаточно удовлетворительных результатов контрольного тестирования.

В общем случае, уменьшение количества связей нейросети (путем контрастирования существующей сети или обучения новых сетей с меньшим числом нейронов и плотностью) лучше всего производить в последнюю очередь, после того, как были настроены предыдущие параметры и результаты тестирования по-прежнему высоки. То же касается и минимизации входных параметров, которая, так же как и принципы автоматической стратегии, будут рассмотрены ниже.

Тактика обучения.

В подавляющем большинстве случаев при обучении сети не требуется никакого вмешательства в этот процесс. Однако все же бывают ситуации, когда сеть не может обучаться. Здесь требуются некоторые действия пользователя, которые мы называем "тактикой обучения". Как правило, нейросеть перестает обучаться не сразу, а через некоторое время после начала процесса. При этом нейросетевая программа сигнализирует оператору о невозможности дальнейшего обучения и в простейшем случае останавливает процесс.

Первое, что необходимо сделать - проверить корректность заданных параметров нейросети. Самая простая причина - недостаточное количество нейронов, малая плотность или слишком высокая характеристика. Если же все параметры заданы оптимально, можно применить специальное средство, называемое "удар" [26].

Удар может помочь в ситуации, когда сеть попадает в локальный минимум при минимизации целевой функции обучения. Когда производится удар, в карту синаптических весов вносится случайный вклад, максимальная величина которого задается заранее. Новое значение синаптического веса вычисляется по формуле

$$x = x_0 + B * (\text{Random} - 0,5) \quad (8)$$

где x - новое значение синаптического веса, x_0 - исходное значение синаптического веса, B - заданный уровень удара (в диапазоне 0..1), Random - случайно сгенерированное для данного синаптического веса число (в диапазоне 0..1).

После удара обучение продолжается. Проведенные эксперименты показывали, что особенно эффективен удар у сетей с адаптивной матрицей входных сигналов. Задание оптимального уровня удара вручную может потребовать некоторого опыта пользователя. Для этого желательно наблюдать за динамикой снижения средней оценки на протяжении нескольких десятков циклов до момента остановки обучения. Если за этот период оценка снижалась быстро, лучше задавать уровень удара в пределах 0,1-0,2. Если оценка на протяжении многих циклов "зависла" около какого-либо значения, следует задать небольшой уровень удара (0,0001 - 0,001). Задание максимального уровня удара (1,0) практически полностью обновляет карту весов, что равнозначно инициализации новой сети.

Частое применение удара небольшого уровня может быть полезным для создания помехоустойчивых нейросетей [26].

В разработанных нами нейросетевых программах используется как ручной, так и автоматический режимы удара. В последнем случае после остановки обучения программа производит удар и продолжает обучение. Только если после трех (или количества, определенного пользователем) попыток удара обучение по-прежнему невозможно, программа останавливает процесс.

Если и применение удара не приносит эффекта, причину невозможности обучения следует искать в обучающей выборке. Как уже говорилось, самая частая причина - наличие в выборке идентичных по обучающим параметрам примеров, имеющих различный ответ. В принципе, это почти тупиковая ситуация, и единственным выходом из нее является увеличение количества обучающих параметров, при котором добавленные параметры будут различными у таких примеров. В самом деле, очевидно, что различные ответы в такой ситуации определяются факторами, не нашедшими отражение в обучающих параметрах. В простейшем случае можно исключить один из идентичных примеров, однако в таком случае в экспертную систему заранее закладывается возможность ошибки.

Невозможность дальнейшего обучения в классификаторах иногда может быть спровоцирована неверной постановкой задачи, точнее, заданной классификационной моделью. Например, при бинарной классификации примеры одного из классов представляют на самом деле два различных подкласса, группирующихся по параметрам "по разные стороны" от другого класса задачи. В этом случае можно использовать нейросеть для коррекции классификационной модели путем кластеризации примеров.

Существует несколько методов нейросетевой кластеризации, наиболее простой из которых заключается в последовательном исключении из процесса обучения наиболее трудных примеров с помощью "слабых" нейросетей, настройка параметров которых заранее не дает возможности для полного обучения (например, слишком малое число нейронов). В процессе прохождения каждого цикла обучения программа отслеживает самый трудный пример на этом цикле - пример с наибольшей оценкой. После захода сети в тупик можно исключить этот пример из дальнейшего обучения, пометив его, и продолжить процесс. В конце концов может накопиться некоторое количество исключенных примеров, после чего сеть обучится полностью. Часто получается, что все исключенные примеры принадлежат только одному из классов задачи, что является свидетельством неоднородности класса. Это можно проверить путем обычных статистических методов, сравнив группу исключенных примеров как с оставшимися примерами этого же класса, так и с примерами других классов. Различия могут послужить поводом для изменения классификационной модели.

Это не самый лучший способ кластеризации, однако он может с успехом применяться как при создании экспертных систем, так и в научных исследованиях для изучения различных явлений. По сравнению с многочисленными существующими способами кластеризации он имеет определенное преимущество, заключающееся в возможности "наведенной" кластеризации, т.е. такой, к которой пользователь "подталкивает" программу, не зная заранее точных критериев - параметров, по которым ее следует проводить, и имея лишь интуитивное представление о возможном результате. В практике врача-исследователя такое может встречаться довольно часто, например, когда он интуитивно относит какие-либо 2 примера к разным классам, однако не может формализовать принцип разделения. Применение нейросети может помочь в этом случае найти закономерность и экстраполировать ее на большой набор данных.

Как уже говорилось, изменение весов классов может считаться тактическим действием, так как может осуществляться прямо в процессе обучения. Поводом для изменения веса класса обычно служит его средняя оценка, значительно (в несколько раз) превосходящая оценки остальных классов.

II.15. Дополнительные возможности нейросетей и автоматизированные стратегия и тактика обучения

В этом разделе будут рассмотрены несколько дополнительных возможностей нейросетей, разработанных в рамках построения теории и методологии создания нейросетевых экспертных систем, и полезных для практического применения.

Обученная нейросеть не только умеет распознавать примеры, но и хранит достаточно важную информацию, которую можно получить, грамотно сформулировав вопрос для сети. Возможность нейросетей содержательно отвечать на поставленные вопросы позволяет использовать их не только как "решающие" устройства, но и как инструменты для проведения научных исследований.

Вычисление информативности обучающих параметров и их минимизация.

Врач, ставящий диагноз больному, всегда старается анализировать весь комплекс сведений о пациенте - жалобы, анамнез болезни и жизни, данные клинического осмотра и лабораторных анализов. При этом одна часть параметров имеет принципиальное значение для принятия решения, другая же не столь важна и даже может просто игнорироваться.

Нейросеть, принимающая решение на основе опыта, поступает сходным образом. Поэтому исследователю очень важно знать, какие из параметров важны для сети, а какие - не очень. Следует сказать, что абсолютно незначимых параметров практически не бывает, и каждый входной сигнал в большей или меньшей степени влияет на принятие решения.

Разработанный нами метод позволяет выявить относительную значимость входных параметров, которая может представлять самостоятельный интерес или служить для последующей минимизации их набора.

Для этого включаются несколько циклов обучения нейронной сети с заранее завышенным уровнем надежности и внесением в матрицу синапсов случайного вклада после прохождения каждого цикла. При прохождении циклов используется метод подсчета градиентов по входным сигналам, подаваемым на нейронную сеть, и последующего их сравнения, осуществляемого двумя различными методами по выбору пользователя программы.

Первый метод насчитывает значимость каждого параметра как максимальное значение модуля градиента по всем примерам. Этот режим полезно применять в тех случаях, когда в обучающей выборке имеются примеры, "выбивающиеся" из общей массы, и которые могут существенно влиять на принятие решения об ответе. Данный метод будет прежде всего учитывать наличие таких примеров.

Второй метод насчитывает значимость каждого параметра как среднюю величину модуля градиента по всем примерам обучающей выборки. Результат применения этого метода показывает среднюю значимость параметров по всей обучающей выборке. Если в обучающей выборке имеются примеры, "выбивающиеся" из общей массы, и которые могут существенно влиять на принятие решения об ответе, то влияние таких примеров на значимость параметров будет нивелироваться. Данный метод полезно применять в тех случаях, когда обучающая выборка достаточно однородна и необходимо, чтобы возможные "выбивающиеся" примеры существенно не влияли на оценку значимости параметров. Результатом применения метода является набор значений, каждое из которых соответствует определенному входному параметру и может сравниваться с остальными.

Применение метода имеет ценность как для научных исследований, так и при практическом применении нейросетей для экспертных систем, так как позволяет уменьшать набор входных параметров, подаваемых нейросети для получения ответа. Действительно, часто для диагностики и прогноза больному проводят сложные и дорогостоящие методы исследования, порой небезвредные для здоровья. Однако во многих случаях представляется возможным получить ответ и без них.

В нейросетевых программах предусмотрен как ручной, так и автоматический режимы минимизации входных параметров, причем последний может применяться как самостоятельно, так и в случае задания автоматического определения стратегии обучения. Использование "ручной" минимизации параметров имеет смысл только после того, как нейросеть достаточно хорошо обучена, в противном случае исключение параметров может привести к ухудшению экстраполяционных возможностей сети и затруднению последующего обучения.

Если режим минимизации включен, он начинает работать после полного обучения нейронной сети. При этом осуществляется вычисление относительных показателей значимости и входной синапс, имеющий минимальную значимость. После этого этот синапс отключается от приема сигналов, и обучение продолжается. Предполагается, что нейросеть сможет обучиться без данного параметра. Если сеть вновь обучилась, после повторного вычисления значимости выключается следующий синапс и т.д. В итоге сеть перестанет обучаться, когда набор входных параметров будет слишком мал для полноценного обучения. После этого можно проанализировать различные варианты исключения параметров и выбрать их оптимальный набор. Эксперименты с самыми разными медицинскими задачами показывали, что во многих случаях приблизительно четверть обучающих параметров может быть исключена совершенно безболезненно. Это подтверждает гипотезы об априорной избыточности данных в задачах медицинской диагностики и прогнозирования, решаемых человеком.

Подстройка параметров примера для получения требуемого ответа нейросети.

При применении обученной нейронной сети может возникнуть обратная задача, относящаяся к области нейросетевого моделирования [151] - выяснить, в каком направлении и на какие величины необходимо изменить параметры примера, чтобы сеть выдала требуемый ответ. Приведем простой гипотетический пример. При тестировании примера сетью, разделяющей больных и здоровых, получен ответ "больной". Как нужно изменить параметры этого примера, чтобы он "перешел" в класс "здоровый"? Как уже говорилось, можно вручную изменять

параметры, каждый раз тестируя пример после такого изменения. Однако это не самый быстрый и удобный способ, особенно, если число параметров велико, а решение принимается несколькими нейросетями. Поэтому нами был разработан специальный автоматизированный метод подстройки параметров для получения требуемого ответа нейросети.

При решении данной проблемы прежде всего необходимо разделить все параметры примера на подстраиваемые и неподстраиваемые. Например, невозможно изменить возраст пациента, поэтому такой параметр является неподстраиваемым. После определения набора подстраиваемых параметров для каждого из них задается диапазон возможных изменений. Необходимо помнить, что в случае каждого примера эти диапазоны могут диктоваться конкретной ситуацией (одному больному допустимо снизить частоту сердечных сокращений до 50, другому же - только до 70).

После этого для каждой нейросети (если их несколько) необходимо задать требуемый ответ - тот, которого должна добиться эта сеть. Важно отметить, что выполняемая затем автоматическая процедура подстройки выполняется одновременно несколькими нейросетями, так как подстройка, выполненная одной сетью, может резко ухудшить ответ других. Таким образом, каждая сеть, как правило, идет на некоторый компромисс.

В итоге вырабатывается оптимальное решение, одинаково хорошо (или плохо) удовлетворяющее все сети, принявшие участие в процедуре. Исследователь может проанализировать решение, сравнив ответы каждой нейросети до и после подстройки примера.

Ниже приводится краткое описание принципа данной процедуры.

Рассмотрим дискретную синхронно функционирующую нейронную сеть, обучающуюся по алгоритму двойственного функционирования, состоящую из функциональных элементов, преобразовывающих проходящие через них сигналы непрерывно дифференцируемым образом. Эти элементы могут иметь адаптивные параметры, подстраиваемые в процессе обучения. Зависимость от параметров также предполагается достаточно гладкой.

При обучении вычисляется функция оценки для исследуемого примера при прямом функционировании; при функционировании назад определяются частные производные адаптивных параметров сети, затем происходит оптимизация в направлении (вычисляемом, например, по BFGS-формуле), уменьшающем значение функционала оценки. Процесс повторяется до тех пор, пока значение функционала оценки не станет достаточно малым.

Пусть требуется определить, какие значения должны принять координаты входного вектора сигналов, чтобы обученная нейросеть приняла требуемое решение. Пусть β_i , где $i=1, N$ - нормированный в диапазон $[-1...1]$ вектор входных сигналов. Укажем те координаты β_i , которые не подлежат изменению: α_i , где $i=1, N$, $\alpha_i = \{0, 1\}$. Функционал оценки вычисляется в предположении, что требуемый ответ - A_T , полученный - A_{Π} , $N=N(A_T, A_{\Pi})$. Параметры примера подстраиваются по следующей схеме:

1. При функционировании вперед вычислить $N=N(A_T, A_{\Pi})$;
2. Если N достаточно мало, то закончить подстройку;
3. Провести функционирование назад, вычисляя частные производные функционала оценки по входным параметрам:

$$\chi_i = \frac{\partial N}{\partial \beta_i} \alpha_i, \quad i=1, N \quad (9)$$

4. Выбрать направление оптимизации одним из градиентных методов и шаг одномерным методом оптимизации;
5. Провести оптимизацию с выбранным направлением и шагом, с учетом того, чтобы новые значения вектора β_i не выходили за диапазон $[-1...1]$;
6. Перейти к пункту 1.

Автоматическое задание стратегии обучения.

Рассмотрим полностью автоматизированное задание стратегии построения решающего блока. Прежде всего определяется список подзадач, причем в каждой подзадаче определяется список обучающих параметров (он может быть общим для всех подзадач) и ответы. Затем задается, сколько нейросетей-экспертов будут решать каждую подзадачу (в простейшем случае - по одному). Далее определяется, будет ли проводится минимизация обучающих параметров. Если да, то можно задать произвольную минимизацию (нахождение минимально возможного для решения задачи списка параметров) или определяется набор параметров, который желательно оставить в списке или, наоборот, исключить из списка. Эту операцию можно провести отдельно для каждой подзадачи, для групп подзадач или для всей задачи в целом. Как дополнительный параметр, можно указать для каждой подзадачи контрольные выборки, на которых будут проверяться результаты обучения и требуемое качество обучения (в процентах правильно распознанных примеров (для классификаторов) или максимально допустимого отклонения (для предикторов). Это все, что должен сделать пользователь при автоматизированном построении решающего блока.

Непосредственно обучение проводится исходя из следующей стратегии. Обучение каждого эксперта в каждой подзадаче начинается с автоматической инициализации нейросети минимальной конфигурации (число нейронов - 2, плотность - 1, характеристика - 0,1, уровень надежности - 0,1 (для классификаторов), уровень от-

клонения для предикторов - требуемый или вычисленный исходя из характера значений ответа (в самом общем случае берется 1/3 минимальной разности между значениями ответа), время отклика - 2. Проводится обучение нейросети. Дальнейшие действия определяются результатом обучения. В случае успешного обучения проводится тест указанной контрольной выборки и в случае неудовлетворительного результата инициализируется новая сеть с увеличенной характеристикой (шаг увеличения - 0,1). При невозможности обучения инициализируется новая сеть с большим числом нейронов и плотностью.

Таким способом проводится обучение сетей по всем подзадачам. Обученные сети запоминаются. Если задана минимизация параметров, создаются рабочие копии обученных нейросетей и проводится вычисление значимости параметров для каждой сети, после чего следует минимизация параметров у каждой нейросети. Если требуется связанная минимизация (для нескольких нейросетей одновременно), окончательное отключение минимально значимого на данном этапе обучения параметра производится только после того, как все нейросети в связанной группе успешно обучились с исключением данного параметра. В процессе обучения могут автоматически применяться тактические методы (удар, изменение весов классов).

Исходя из приведенного описания, управление стратегией осуществляется по заранее заданному алгоритму. При необходимости пользователь может корректировать стратегию в процессе построения решающего блока на любом его этапе.

II.16. Основные положения теории и методологии создания нейросетевых медицинских экспертных систем

1. При создании нейросетевых экспертных систем, работающих с медико-биологическими данными, актуальные задачи разделяются на подзадачи, сводимые к двум элементарным типам - классификации (выбор варианта из известного набора) и предикции (вычисление вектора действительных чисел в пространстве с заданной размерностью d , где $d \geq 1$).
2. Каждая элементарная подзадача решается путем предварительного обучения N нейросетей-экспертов соответствующего типа; в случае $N > 1$ окончательное решение задачи определяется путем голосования экспертов, проводимого по явному алгоритму или отдельной нейросетью-супервизором.
3. Для решения элементарных подзадач используются полносвязные сигмоидные нейронные сети, имеющие для каждого нейрона единую функцию вида $Y = X / (C + |X|)$, где C - положительная константа (характеристика нейрона), одинаковая для всех нейронов. Все нейронные сети обучаются по единому алгоритму двойственного функционирования.
4. Обучение нейросетей проводится на избыточном наборе входных параметров. После полного обучения может проводиться минимизация входных параметров и/или контрастирование нейросети. Минимизация параметров проводится после вычисления значимости входных параметров.
5. При обучении и тестировании все входные параметры, а также ответы нейросетей-предикторов выражаются в числовом виде и нормируются на диапазон $[-1...1]$ независимо от типа данных (дискретные, непрерывные; относящиеся к объективной или субъективной категориям), что обеспечивает универсальное представление информации во время обработки ее нейросетью.
6. Устанавливается фиксированный, единый для всех используемых нейросетей набор стартовых параметров: общее число нейронов; число нейронов, на которое подается каждый входной сигнал (плотность); характеристика нейронов; уровень надежности (для нейросетей-классификаторов) или отклонения (для нейросетей-предикторов), число тактов функционирования.
7. Цель обучения нейросети на каждой подзадаче - получение полностью обученной сети с максимально возможным параметром характеристики и количеством синаптических связей, приближающимся к минимальному.
8. Критерием обученности нейросети является результат теста примеров, не входящих в обучающую выборку.
9. Экспертные системы, созданные на базе нейронных сетей, постоянно доучиваются в процессе работы.

Глава III. Программный инструментарий для создания нейросетевых экспертных систем

Разработана программа AcceStat-2000 "NeuroMastrer" - инструментарий, позволяющий создавать нейросетевые экспертные системы. Программа рассчитана на функционирование в операционной системе Windows-95/98 и работает с файлами баз данных MicroSoft Access - 98 (возможен экспорт и импорт файлов Paradox).

Программа работает со следующими типами файлов:

1. Файлы баз данных MicroSoft Access (расширение - MDB) - одной из самых широкоиспользуемых в России и за рубежом систем управления базами данных. Эти файлы используются для хранения примеров для обучения и тестирования, а пользователь созданной экспертной системы хранит и накапливает в них текущую информацию, с которой она работает.

2. Файлы нейронных сетей (расширение - NET). В каждом таком файле хранится одна нейронная сеть, решающая установленную подзадачу.

Пользователь создает нейронные сети, связанные с выбранными параметрами (полями) любой таблицы базы данных. При создании сети программа автоматически связывает каждый входной и выходной синапс нейросети с полем базы данных, имеющим уникальное имя. Это обеспечивает корректное нахождение и использование данных нейросетью при обучении и тестировании независимо от структуры таблицы и порядка расположения в ней обучающих параметров. При этом пользователю нет необходимости следить за подачей сигналов на синапсы нейросети. Созданные пользователем нейронные сети записываются на диск и могут храниться любое количество времени.

Объем, занимаемый файлом нейронной сети на магнитном носителе, очень мал и приблизительно вычисляется, как 6 x квадрат числа нейронов (реальный объем на несколько сотен байт больше, так как в файл нейросети записываются еще несколько ее параметров и имена полей базы данных, с которыми связаны входные и выходные синапсы). Так, объем нейросети с 20 нейронами составляет чуть более 3 Кб. Поэтому на диске одного персонального компьютера можно разместить огромное количество нейронных сетей, используемых сотнями экспертных систем.

Для удобства и обеспечения четкой логики в работе пользователь может использовать возможность определения подзадач и задач, сохраняя директивы стратегии обучения в специальных файлах.

Программа позволяет проверять обученность нейросетей путем тестирования примеров любой базы данных. Предусмотрено 2 режима тестирования.

1. Оперативный режим тестирования одного примера. Тестируется текущий (установленный в редакторе) пример текущей таблицы нейронной сетью, загруженной в программу.

2. Тестирование всей текущей таблицы. Тестируются все либо указанные пользователем примеры текущей таблицы нейросетью, загруженной в программу.

Результаты любого теста направляются в программу Microsoft Excel с подробной информацией об известном и вычисленном нейросетью ответе, коэффициенте уверенности и ответах нейронов.

Программа дает возможность подсчета значимости обучающих параметров. Эта операция может производиться как по прямому указанию пользователя, так и автоматически согласно заданной стратегии обучения, в этом случае результаты подсчета значимости параметров используются программой для определения дальнейших действий на каком-либо этапе решения подзадачи.

При конструировании экспертной системы пользователь прежде всего определяет базу данных, структура таблиц (шаблон данных) которой будет использоваться создаваемой экспертной системой.

Важной частью работы пользователя с экспертной системой является ввод исходных данных. Для удобного ввода данных необходим индивидуальный в каждой экспертной системе редактор данных с пояснениями и расшифровкой информации. Программа обеспечивает пользователю возможность ввода данных в удобной форме. Объекты ввода информации связываются в форме с полями установленной таблицы и обеспечивают помещение информации при редактировании в соответствующие ячейки базы данных.

На следующем этапе пользователь определяет список нейронных сетей, которые будут использоваться экспертной системой, и последовательность их использования.

Созданные пользователем установки могут быть сохранены в файле-проекте экспертной системы и записаны на диск для обеспечения возможности последующего редактирования и конструирования похожих экспертных систем.

На основе созданных установок создается исполняемый файл экспертной системы. Она готова к работе.

Глава IV. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда (ИМ) - тяжелое и достаточно часто встречающееся заболевание. Бурное распространение этого заболевания за последние полвека сделало его одной из наиболее острых проблем современной медицины. Заболеваемость ИМ остается высокой во всех странах. Особенно это касается городского населения высокоразвитых стран, испытывающего стремительный ритм современной жизни и подвергающегося хроническому воздействию стрессовых факторов, а также нерегулярного и не всегда сбалансированного питания [13]. Наиболее часто ИМ встречается у мужчин старше 50 лет, особенно работающих в областях с высоким уровнем эмоциональной нагрузки (управленческие должности, связанные с принятием решений, журналистика, вождение автомобиля и др.).

Несмотря на то, что внедрение современных лечебно-профилактических мероприятий несколько снизило смертность от инфарктов, она продолжает оставаться довольно высокой. Особенно настораживает высокая смертность в госпитальную стадию (во время нахождения больного в клинике), которая по данным различных авторов составляет от 4 до 20 %. Процент смертности больных инфарктом, по данным, приводимым в [40], последние годы держится на уровне 12 - 15%, однако сам автор считает эти цифры заниженными вследствие ненадежной диагностики некоторых видов инфаркта.

Причинами высокой смертности в госпитальный период являются, в значительной мере, развитие различных осложнений.

Одними из самых частых осложнений ИМ являются различные нарушения ритма сердца, возникающие в острый и подострый периоды заболевания. По данным мониторинговых исследований, различные аритмии наблюдаются у 90% больных, перенесших инфаркт миокарда [72].

Примерно у 10 % больных в остром периоде наблюдаются признаки воспаления наружной оболочки сердца - перикардита, который может продолжаться в течении нескольких дней. Перикардит редко бывает непосредственной причиной летального исхода у больных, однако на его фоне легче развиваются нарушения ритма и проводимости.

Тромбоэмболические осложнения встречаются примерно у 56% больных ИМ. Чаще всего возникают тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей, сосудов головного мозга, ведущие либо к смерти, либо к серьезным осложнениям (нарушения мозгового кровообращения, инфаркт-пневмонии). Реже наблюдаются тромбоэмболии нижнего отдела брюшной аорты, артерий нижних конечностей, почечных и мезентериальных артерий, артерий селезенки. Довольно часто (по данным Bedell et al. (1986, Бостон), в 39% случаев) тромбоэмболии крупных сосудов вообще прижизненно не диагностируются.

Нередко инфаркт развивается на фоне уже имеющейся застойной сердечной недостаточности (ЗСН). В острый и подострый периоды может наблюдаться возникновение или усугубление уже имеющейся ЗСН. Как правило, она возникает у больных с обширным трансмуральным ИМ, повторным ИМ, у лиц пожилого возраста. Развитию сердечной недостаточности способствует артериальная гипертензия. У больных ИМ возникновение/усугубление ЗСН чаще происходит на 3-4 неделе заболевания.

Разрывы сердца являются относительно нечастым, но крайне тяжелым осложнением инфаркта, в большинстве случаев ведущим к смерти больного.

Из других, относительно редко встречающихся осложнений можно назвать эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта, парез кишечника и др.

Насколько велика роль профилактики осложнений, можно судить по данным [40] о причинах смертности больных ИМ в госпитальном периоде. Смертность больных в первые 24 часа в 37% случаях наступала от острой сердечной недостаточности, в 26% - от разрыва миокарда, в 21% - от нарушений сердечного ритма. Те же самые осложнения определяют смертность в период от 24 часа до 3 недель: сердечная недостаточность - 44%, разрыв сердца - 27%, аритмии - 16%.

В настоящее время разработаны схемы лечения больных инфарктом миокарда, включающие профилактику вышеуказанных осложнений. Особое внимание при этом уделяется профилактике нарушений ритма и тромбоэмболий. Однако порой эти профилактические мероприятия оказываются недостаточно эффективными, свидетельством чему является пока довольно большое количество осложнений.

В связи с этим поиски возможностей прогнозирования осложнений, которые могут возникнуть в госпитальный период, представляются очень актуальными, и представляют одну из наиболее сложных задач кардиологии [90]. Прогнозирование необходимо осуществлять при поступлении больного в стационар, сразу же после проведения стандартных методов обследования. Оно должно быть быстрым, проводиться неоднократно в процессе наблюдения за больным по мере поступления новых данных о его состоянии.

Прогнозированию течения инфаркта миокарда посвящено большое количество работ. Их можно условно подразделить на две большие группы - выявление прогностически неблагоприятных признаков и применение разнообразных математических методов [97]. К первой группе можно отнести работы по изучению значения возраста [203], пола [128], локализации инфаркта [128], наличия эндокринных заболеваний [292], артериальной гипертензии [31,97], сердечной недостаточности [203,292] и многих других параметров для прогноза заболевания.

Первыми математическими подходами к прогнозированию течения и исходов инфаркта стали известные коронарные индексы Норриса [267], Пила [273] и Шнура [290], основанные на изучении прогностического значения ряда признаков, подсчитываемого в баллах. Впоследствии разрабатывались и другие математические способы прогноза [23,92]. Использовались линейный и многовариантный дискриминантные анализы [245,262,269], мультивариантный логистический регрессионный анализ [317], методы максимального правдоподобия и линейной логистической модели [229], метод прогностической стратификации [262,317].

Несмотря на разнообразие методов, пожалуй, только индексы Пила и Шнура нашли практическое применение. Однако существенным недостатком этих, да и многих других методов является их применимость в основном на группах объектов. Многие методы выдают в основном абстрактный прогноз типа "благоприятный" или "неблагоприятный" исход [90], не позволяющий оценивать риск конкретных осложнений.

Кроме того, как уже говорилось, любое прогнозирование в медицине должно учитывать географические и социальные особенности региона, где проживают пациенты, поступающие на обследование и лечение, и даже особенности конкретной клиники. Как показано в работе [90], большая часть математических аппаратов, разработанных для прогноза инфаркта, может корректно работать лишь на исследованном контингенте. Невозможность полного учета всех возможных сочетаний факторов ставит преграду для разработки универсальных математических алгоритмов прогнозирования осложнений инфаркта миокарда. Учет же в каждом случае локальных факторов потребует разработку математических моделей для каждого региона или контингента. Использование нейроинформационных технологий частично решает эту проблему, давая возможность динамического подучивания нейронных сетей по локальным данным, не прибегая к статистическим методам и математическому моделированию. Такое подучивание экспертной системы может производиться прямо в клинике по мере накопления данных о больных.

Получение прогноза осложнений позволит врачу более целенаправленно проводить профилактику, усилить наблюдение за больным, скорректировать режим физической активности пациента (особенно в предполагаемые сроки возникновения осложнения). Прогноз может определять более длительное и интенсивное лечение антикоагулянтами при угрозе тромбоэмболических осложнений, антиаритмическими препаратами - для профилактики аритмий [90]. Применение нейросетей позволит более детально изучить роль различных факторов и их сочетаний в развитии осложнений, что может дать ценные данные для разработки новых схем профилактики и лечения.

IV.1. Постановка задачи

При создании базового ядра экспертной системы прогнозирования осложнений инфаркта миокарда мы выбрали 4 вида осложнений, достаточно частых и/или довольно опасных. Это фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, перикардит и возникновение/усугубление хронической СН. К сожалению, такое серьезное осложнение, как разрыв сердечной мышцы, пока еще не вошло в число прогнозируемых осложнений.

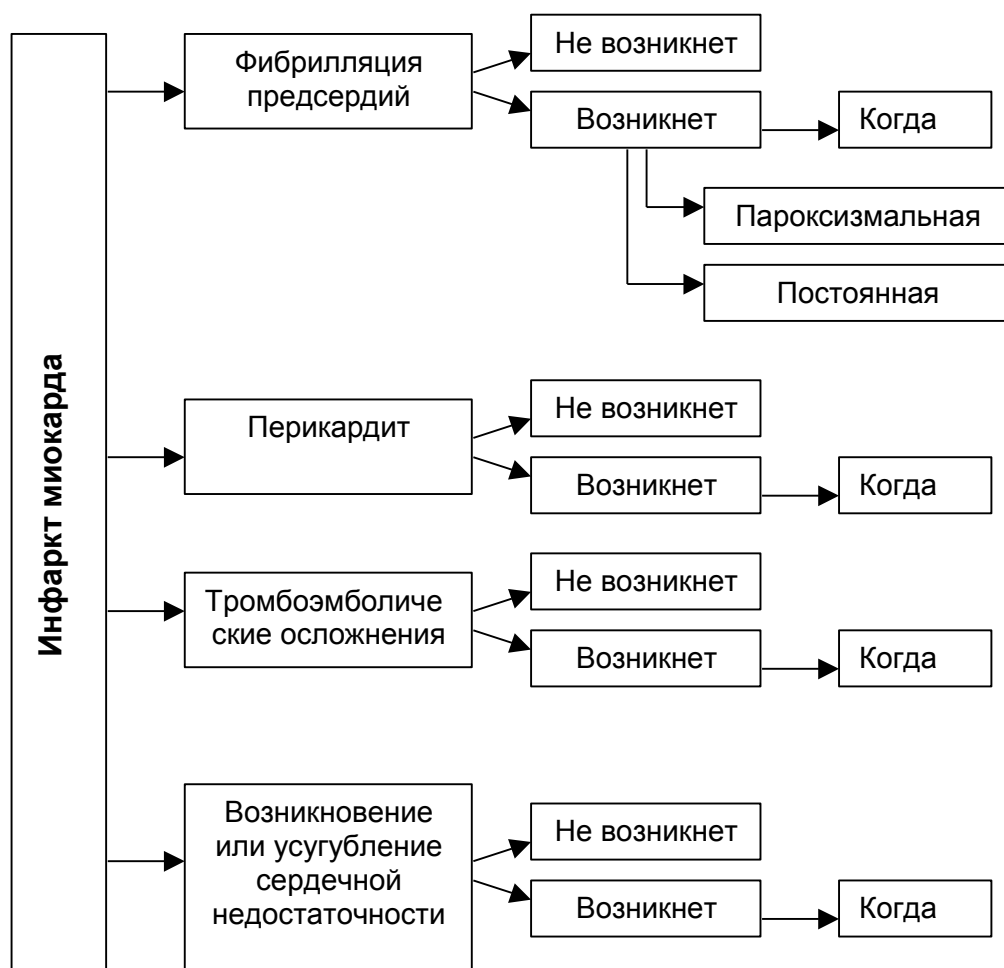


Рисунок 4.1. Выбранные осложнения инфаркта миокарда и постановка задач для экспертной системы

При постановке задачи мы исходили из необходимости прогнозировать возможность возникновения каждого из четырех выбранных осложнений в отдельности и возможного срока его появления, считая от момента поступления больного в стационар. Очевидно, что для прогнозирования каждого осложнения необходима своя нейронная сеть (или группа нейроэкспертов). Одна сеть может давать только один ответ (итог консилиума нейроэкспертов тоже один ответ), тогда как у одного больного может наблюдаться несколько осложнений одновременно и в разные сроки (варианты ответа не являются взаимоисключающими).

Таким образом, задача разбивается на 8 подзадач, четыре из которых решаются нейросетями-классификаторами (возникновение осложнений), и четыре - нейросетями-предикторами (сроки возникновения осложнений). На рисунке 4.1 показана схема разделения задачи на подзадачи.

IV.2. Обучающая выборка и входные параметры

Ниже приводится список обучающих параметров. Если значения параметра представляет собой выбор из нескольких вариантов, после названия параметра перечислены числовые значения и соответствующая им расшифровка каждого варианта. Параметры, кодируемые как отсутствие/наличие признака (0/1), помечены*.

1. **Возраст**, лет
2. **Пол**: 0 - женский, 1 - мужской
3. Наличие **инфаркта передней** стенки*
4. Наличие **инфаркта боковой** стенки*
5. Наличие **инфаркта нижней** стенки*
6. Наличие **заднебазального инфаркта***
7. Наличие **инфаркта правого желудочка***
8. Вид комплекса **QRS** на ЭКГ:
 - 1 - не изменен (мелкоочаговый, интрамуральный, нетрансмуральный инфаркт),
 - 2 - типа QR (крупноочаговый инфаркт),
 - 3 - типа QS (трансмуральный инфаркт)
9. **Инфаркты миокарда в анамнезе** - количество (0 - если не было)
10. **Стенокардия в анамнезе** давностью... (лет) (0 - если стенокардия не наблюдалась)
11. **Функциональный класс стенокардии**
 - 0 - нет стенокардии,
 - 1 - I, 2 - II, 3 - III, 4 - IV функциональные классы,
12. **Стадия гипертонической болезни**
 - 0 - нет гипертонической болезни,
 - 1 - I стадия, 2 - II стадия, 3 - III стадия
13. Наличие **застойной сердечной недостаточности**:
 - 0 - нет, 1 - I стадия, 2 - II-а стадия, 3 - II-б стадия, 4 - III стадия
14. **Нарушение ритма в анамнезе**:
 - 0 - нет,
 - 1 - Предсердная экстрасистолия,
 - 2 - Желудочковая экстрасистолия,
 - 3 - Пароксизмы фибрилляции предсердий,
 - 4 - Пароксизмы трепетания предсердий,
 - 5 - Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия,
 - 6 - Желудочковая пароксизмальная тахикардия,
 - 7 - Фибрилляция желудочков,
 - 8 - Синдром слабости синусового узла (СССУ), проявляющийся синусовой брадикардией,
 - 9 - СССУ, проявляющийся синоатриальной блокадой II степени II типа,
 - 10 - СССУ, проявляющийся тахибрадикардией,
 - 11 - Указание на неизвестный тип нарушения ритма
15. **Нарушение внутрисердечной проводимости в анамнезе**:
 - 0 - нет,
 - 1 - Атриовентрикулярная блокада I степени,

- 2 - Атриовентрикулярная блокада II степени I типа,
 - 3 - Атриовентрикулярная блокада II степени II типа,
 - 4 - Атриовентрикулярная блокада III степени,
 - 5 - Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ),
 - 6 - Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса (БЗВЛНПГ),
 - 7 - Неполная блокада левой ножки пучка Гиса (НБЛНПГ),
 - 8 - Полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ),
 - 9 - Неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ),
 - 10 - Полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ),
 - 11 - Нарушение синоатриальной проводимости,
 - 12 - Нарушение внутрипредсердной проводимости
16. **Наличие эндокринных заболеваний в анамнезе***
 17. **Наличие тромбоэмболии в анамнезе***
 18. **Наличие хронического бронхита в анамнезе***
 19. **Наличие обмороков в анамнезе***
 20. Концентрация **калия** в крови, ммоль/л
 21. Наличие **гипокалиемии***
 22. Концентрация **натрия** в крови, ммоль/л
 23. Наличие **гипернатриемии***
 24. **Частота сердечных сокращений** в минуту (по ЭКГ)
 25. Длина **зубца Р** на ЭКГ, сек
 26. Наличие аномально **удлиненного зубца Р** на ЭКГ*
 27. Длина **интервала QT**, сек
 28. Размер **левого предсердия** по ЭхоКГ, мм
 29. **Увеличение левого предсердия***
 30. Размер **левого желудочка** по ЭхоКГ, мм
 31. **Увеличение левого желудочка***
 32. Размер **правого желудочка** по ЭхоКГ, мм

Параметры с 3-го по 7-й охватывают зоны возможной локализации инфаркта. Разделение параметра локализации поражения сердечной мышцы на 5 параметров объясняется возможностью наличия у больного поражения сразу нескольких зон. Параметр 8 отражает вид комплекса QRS на ЭКГ, который может оставаться не измененным (при мелкоочаговом, интрамуральном, нетрансмуральном инфаркте); принимать форму QS, характерную для трансмурального инфаркта; или QR (крупноочаговый инфаркт). Параметры **Нарушение ритма в анамнезе** и **Нарушение внутрисердечной проводимости в анамнезе** выражают основные нарушения ритма и проводимости в анамнезе. Несмотря на то, что у больного может быть одновременно несколько нарушений ритма (или проводимости), было решено выделять наиболее серьезное нарушение.

Как видно, большинство параметров относятся к субъективным категориям, выработанным в процессе накопления опыта в определенных клинических школах. Многие параметры могут принимать всего два значения - 0 (нет признака) и 1 (есть признак). Обратим внимание на пары параметров **калий** и **гипокалиемия**, **натрий** и **гипернатриемия**, **зубец Р** и **увеличенный зубец Р**, **левое предсердие** и **увеличенное левое предсердие**, **левый желудочек** и **увеличенный левый желудочек**. Учитывая, что первые параметры в парах изменяются плавно (относятся к объективной категории - измеряемые концентрации или размеры), а наличие сдвигов (субъективные категории) существенно для прогноза, было решено ввести дополнительные качественные параметры, фиксирующие наличие выраженных отклонений в данных по принципу "Нет отклонения (0) или есть отклонение (1)". Проведенное впоследствии обучение нейросетей с такими дополнительными параметрами и без них подтвердило обоснованность такого подхода.

Для параметра концентрации **калия** значения 4 ммоль/л и более соответствуют значению "0" параметра **гипокалиемия**, если же калий снижается менее этого числа, параметр **гипокалиемия** принимает значение "1" (есть отклонение). Для **натрия** это число составляет 150 (при увеличении концентрации натрия **гипернатриемия** принимает значение "1"); для параметра **зубец Р** - 0,1 (при удлинении зубца параметр **увеличенный зубец Р** принимает значение "1"). Параметры **увеличенное левое предсердие** и **увеличенный левый желудочек** принимают значение "1" при увеличении соответственно размера левого предсердия более 36 мм и левого желудочка более 55 мм. Для правого желудочка мы не использовали аналогичный дополнительный параметр, т.к. при инфаркте миокарда (при отсутствии патологии, вызывающей перегрузку правых отделов сердца) размер правого желудочка, довольно редко выходит за пределы нормы, однако сам его размер может иметь значение для прогноза.

Стартовая обучающая выборка для создания экспертной системы составила 300 человек, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Красноярской городской больницы N 20 с диагнозом "инфаркт миокарда". Все вышеперечисленные обучающие параметры фиксировались при поступлении каждого больного в отдельной анкете.

Таблица 4.1.

Количество больных инфарктом миокарда по классам в каждой из четырех выделенных по осложнениям подгрупп

Осложнение	Количество больных
Фибрилляция предсердий	
нет	217
пароксизмальная форма	60
постоянная форма	23
Перикардит	
нет	172
есть	128
Тромбоэмболические осложнения	
нет	242
есть	58
Возникновение или усугубление сердечной недостаточности	
нет	144
есть	156

Если в течение срока госпитализации у больного развивалось какое-либо из выбранных осложнений, эта информация также вносилась в анкету с указанием дня его возникновения с момента госпитализации. Вся информация из анкет переносилась в базу данных. Количество больных, у которых возникло то или иное осложнение, приводятся в таблице 4.1.

IV.3. Прогнозирование факта и времени возникновения фибрилляции предсердий

По данным разных авторов, фибрилляция предсердий (ФП) наблюдается у 17-28% больных ИМ [72,99]. ФП встречается несколько чаще у женщин, чем у мужчин (24,5 и 10,6% соответственно) [56]; при повторном инфаркте миокарда, чем без него (25,9 и 14,1%). ФП чаще развивается при наличии у больных сердечной недостаточности, чем без нее (24,8 и 7,3% соответственно). С увеличением возраста больного вероятность осложнения растет. Четкой зависимости от локализации поражения сердечной мышцы не выявлено, однако замечено, что частота возникновения ФП возрастает при обширных (передне-задних) и глубоких инфарктах. Частота возникновения ФП зависит от расширения левого предсердия, степени гипертрофии миокарда левого желудочка, выраженности обструкции пути оттока [44].

Одними из частых предвестников ФП являются предсердная экстрасистолия и синусовая тахикардия. По данным [56], синусовая тахикардия предшествовала развитию ФП в 96,3% случаев.

Наиболее опасное время развития этого осложнения - первые часы после начала заболевания. Однако на первые 24 часа заболевания приходится, по данным [44], только 3% ФП. Ранние пароксизмы ФП связаны с закупоркой левой огибающей коронарной артерии проксимальнее места отхождения от нее левопредсердной ветви и с нарушением кровотока в артерии атриовентрикулярного узла [207]. Причины пароксизмальной ФП в более позднее время могут быть различными: повышение конечного диастолического давления в левом желудочке и митральная регургитация, психогенные, нервно-рефлекторные воздействия, расстройства электролитного (гипокалиемия) и кислотно-основного равновесия, воздействие лекарств [44].

У пациентов с ФП летальный исход наблюдается достоверно чаще, чем у больных без ФП (36,7 и 17,1% соответственно) [56]. Отмечается, что при появлении ФП в первые сутки заболевания исход у больных был лучше, чем при более позднем ее возникновении. Летальный исход в этих группах наступил соответственно в 11,8 и 65% случаев [56].

Возникающая аритмия подразделяется на две формы -пароксизмальную и постоянную. Фибрилляция предсердий считается пароксизмальной, если продолжается не более 14 суток. Наличие ФП дольше этого периода считается постоянной формой [86].

При решении подзадачи о прогнозировании возникновения и формы ФП были выделены три класса:

- 1 класс - отсутствие осложнения;
- 2 класс - возникновение пароксизмальной формы ФП;
- 3 класс - возникновение постоянной формы ФП.

Следующим этапом работы был подбор оптимальных параметров нейросетей. Для проведения экспериментов вначале были инициализированы 8 комплектов нейросетей, каждый из которых состоял из 4 нейросетей-классификаторов - одного трехклассового и трех бинарных (Таб. 4.2). Несмотря на то, что первая нейросеть в

комплекте должна различать все три класса, для повышения точности решения задачи было решено включить в решающий блок дополнительные бинарные классификаторы. Нейросети каждого комплекта имели определенную характеристику (начиная от 0,1 у нейросетей 1-го комплекта и заканчивая 0,8 у нейросетей 8-го комплекта, шаг изменения - 0,1). Все нейросети имели по 32 нейрона (соответственно числу входных параметров) и плотность, также равную 32. Время отклика у всех сетей было установлено равным 2.

Таблица 4.2.

Комплект нейросетей для прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий и определения ее формы

Типы нейронных сетей в каждом комплекте	Различаемые классы
1. Трехклассовый классификатор	1,2,3
2. Бинарный классификатор	1,2
3. Бинарный классификатор	1,3
4. Бинарный классификатор	2,3

Одноименные нейросети каждого комплекта имели идентичные исходные синаптические карты, что достигалось копированием файлов сетей.

Для экспериментов из общей выборки (300 человек) отдельно для каждого типа нейросетей были выделены обучающая группа (250 человек) и контрольная (тестирующая) группа (50 человек). Разделение выборки производилось случайным образом. Все нейросети вначале обучались на 250 пациентах обучающей выборки, а затем тестировались на контрольной группе.

Все 32 нейронные сети (8 комплектов с различными характеристиками) были полностью обучены на выборке из 250 человек. Результаты теста показаны на рисунке 4.2, где для каждого типа нейросети приведена зависимость числа правильно распознанных примеров контрольной выборки от характеристики, с которой обучались нейросети этого типа.

Параметр характеристики, соответствующий наилучшему качеству обучения, для каждой нейросети имеет свой оптимум (0,5 для трехклассового классификатора, 0,6, 0,5 и 0,3 для трех бинарных классификаторов в соответствующем порядке). Однако в целом, как видно, у нейросетей с большими характеристиками наблюдается лучшая способность к экстраполяции.

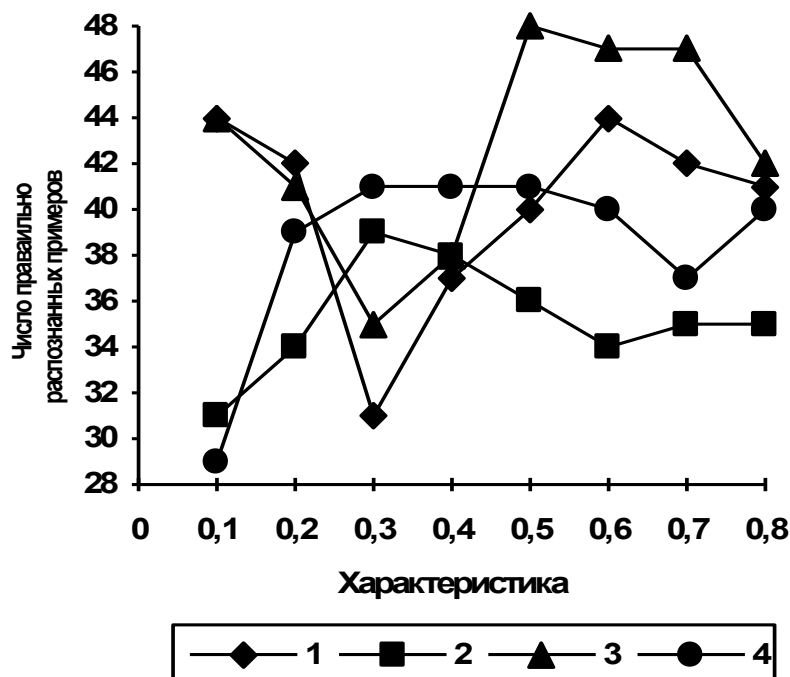


Рисунок 4.2. Количество правильно распознанных нейросетями примеров контрольной выборки (50 примеров) в зависимости от параметра характеристики (задача прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий и ее формы). Каждая линия (с 1-й по 4-ю) соответствует одному типу нейросетей в каждом комплекте

На следующем этапе были инициализированы 9 комплектов нейросетей с оптимальными для каждого типа нейросети характеристикой. В каждом комплекте нейросети имели определенное время отклика (от 2 в 1-м

комплекте до 10 в 9-м комплекте). Все 36 нейросетей были полностью обучены на обучающей выборке и затем протестированы на контрольной группе. Результаты теста представлены на рисунке 4.3, где для каждого типа нейросетей приведена зависимость количества правильно распознанных примеров контрольной выборки от времени отклика, с которым обучались нейросети этого типа.

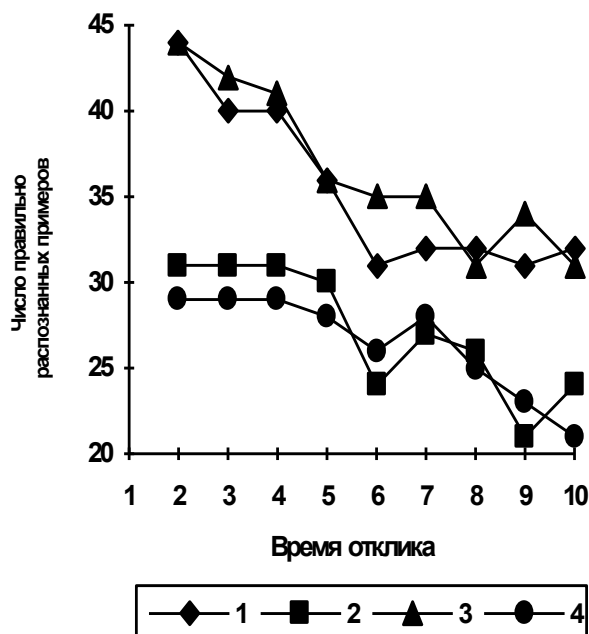


Рисунок 4.3. Количество правильно распознанных нейросетями примеров контрольной выборки (50 примеров) в зависимости от времени отклика (задача прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий и ее формы). Каждая линия (с 1-й по 4-ю) соответствует одному типу нейросетей в каждом комплекте

Прослеживается достаточно четкая закономерность снижения качества обучения при увеличении времени отклика, поэтому для дальнейших экспериментов было выбрано время отклика, равное двум.

Далее была выяснена зависимость качества обучения от плотности подачи входных сигналов на нейроны (Рис. 4.4).

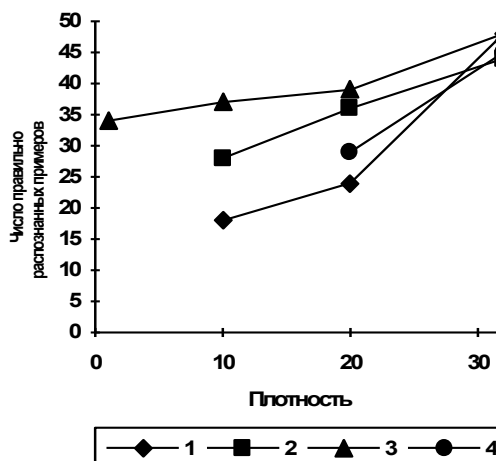


Рисунок 4.4. Количество правильно распознанных нейросетями примеров контрольной выборки (50 примеров) в зависимости от плотности подачи входных сигналов (задача прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий и ее формы). Каждая линия (с 1-й по 4-ю) соответствует одному типу нейросетей в каждом комплекте

Были взяты 4 значения плотности - 1, 10, 20, 32. Первое и последнее значения являются минимальными и максимальными, остальные - промежуточными. Нейросети, имевшие максимально возможную при заданном числе нейронов плотность (32), показали наилучшее качество обучения. С плотностью 1 смогла полностью обучиться лишь нейросеть, разделяющая 1 и 3 классы. Из нейросетей, разделяющих 2 и 3 классы (пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий), смогли обучиться только сети с плотностью 20 и 32.. Это косвенно указывает на относительно большую сложность разделения этих классов.

Таким образом, для экспериментов по выбору оптимальных параметров нейросетей были инициализированы и обучены 84 нейронные сети с различными параметрами. Обучение всех этих сетей потребовало 46 часов машинного времени - работы программы MultiNeuron - 2.0 (очень старая DOS-версия нейросетевого пакета – предшественника AcceStat-2000 “NeuroMaster”), при этом на протяжении этого времени не требовалось участия оператора. Однако заметим, что проведенные эксперименты далеко не охватили всех возможных вариантов комбинации стартовых параметров. В частности, из 32 возможных (при 32 нейронах) параметров плотности были взяты только 4. Не проводилось также экспериментов с разным числом нейронов. Очевидно, что ручной перебор всевозможных комбинаций параметров занял бы огромное количество времени и практически не представляется возможным. Поэтому с учетом выявленных закономерностей и разработанной методологии было выполнено обучение нейросетей с помощью автоматического задания стратегии.

При определении стратегии в данной задаче мы не ставили цель минимизации обучающих параметров, во-первых, потому что их количество не велико, во-вторых, потому что почти все эти параметры доступны в клинике. Кроме того, с учетом преимущества гипердиагностики по сравнению с гиподиагностикой, классам 2 и 3 были установлены веса, равные 2, тогда как классу 1 был установлен вес 1.

В таблице 4.3 приводятся параметры нейросетей и качество их обучения, полученные в результате применения автоматизированной стратегии.

Общее время на обучение нейросетей при автоматическом задании стратегии составило 32 часа, что значительно меньше, чем в случае ручного перебора вариантов. Общее число тактов функционирования составляло от 9482 до 36112.

Таблица 4.3.

Параметры 4 типов нейросетей (соответственно поставленным подзадачам), полученные в результате автоматического задания стратегии

Параметры	Нейросеть 1 (1,2,3 классы)	Нейросеть 2 (1,2 классы)	Нейросеть 3 (1,3 классы)	Нейросеть 4 (2,3 классы)
Нейроны	30	24	20	30
Плотность	24	24	20	28
Характеристика	0,6	0,4	0,6	0,4
Время отклика	2	2	2	2
Уровень надежности	1,2	1,2	1,4	1,0
Число правильно распознанных примеров контрольной выборки	46	44	46	40

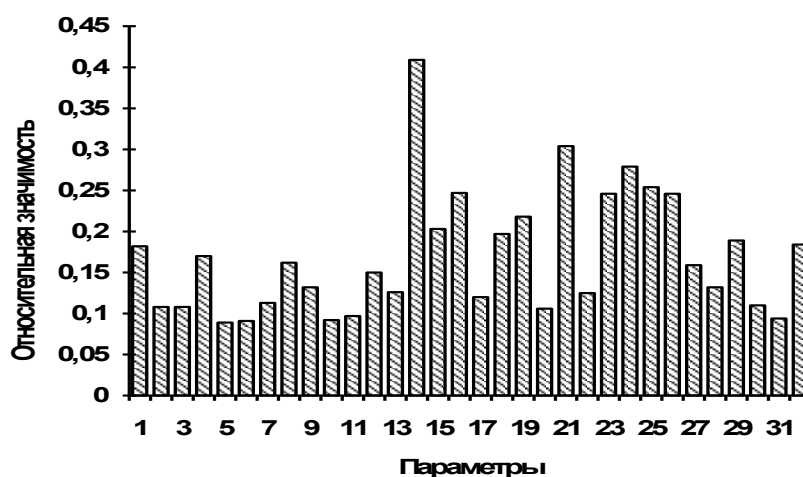


Рисунок 4.5. Суммарная для четырех обученных нейросетей значимость обучающих параметров при прогнозировании возникновения или усугубления фибрилляции предсердий

Таким образом, для прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий был сформирован нейросетевой консилиум, работающий следующим образом. Пример тестируется всеми 4 сетями, каждая из которых выдает свой ответ. Далее, если хотя бы две нейросети из четырех выдают совпадающий ответ, он принимается в качестве окончательного. Если мнения разделились поровну, сравниваются коэффициенты уверенности нейросетей и побеждает ответ пары, коэффициенты уверенности у которой выше. Если и эти коэффициенты ока-

зываются равными, что, в общем, маловероятно, пользователь экспертной системы специально уведомляется о невозможности принятия ею окончательного решения. В любом случае, пользователю выводятся коэффициенты уверенности каждой нейросети.

При проверке работы консилиума из 4 нейросетей на контрольной выборке были получены результаты, приведенные в таблице 4.4.

Таблица 4.4

Результаты тестирования консилиума, проведенные на контрольной выборке из 50 примеров, не участвующих в обучении

	Вычислено как...		
	Класс 1	Класс 2	Класс 3
Класс 1 - 30	28	2	-
Класс 2 - 12	-	11	1
Класс 3 - 8	-	1	7

Анализ ошибок, сделанных при тестировании контрольной выборки, показывает, что из 4 ошибок в определении класса, 3 являются гипердиагностикой, и только в 1 случае вместо постоянной формы ФП была прогнозирована пароксизмальная. По всей видимости, это явилось результатом того, что классам 2 и 3 при обучении нейросетей были приданы веса, большие, чем классу 1.

Был проведен анализ значимости обучающих параметров для принятия сетями решения об ответе. На рисунке 4.5 изображена диаграмма с 32 столбцами, каждый из которых соответствует одному параметру. Высота столбца определяет относительную (по сравнению с другими параметрами) значимость данного параметра. Отметим, что анализ значимости не указывает, как зависит ответ от изменения того или иного параметра, а лишь говорит о степени зависимости.

Наличие нарушений ритма в анамнезе является самым важным параметром для прогнозирования ФП, что вполне согласуется с клиническими данными: возникновение ФП чаще наблюдается у больных, уже имевших нарушения ритма. Следующими по значимости идут наличие гипокалиемии и частота пульса. Сильное влияние этих параметров на возникновение ФП также является общеизвестным фактом. Заметим, что непосредственная концентрация калия является слабым по значимости параметром, также как и концентрация натрия. Это своеобразным образом подтверждает установленные границы нормы для калия и натрия: возможно, выявив существенные закономерности между ответом и наличием гипокалиемии и гипернатриемии, сеть слабо нуждается в информации о точных концентрациях калия и натрия, что проявляется в небольшой значимости этих параметров. Далее следует величина зубца Р, регистрируемая по ЭКГ, указывающая на время прохождения электрического импульса по предсердиям, и параметр, показывающий увеличение зубца Р. Наличие эндокринных заболеваний в анамнезе шестой по значимости параметр. Рассмотрение механизма влияния этого параметра требует специального исследования с изучением различных эндокринных патологий у больных инфарктом.

Наименее значимыми параметрами оказались нижняя и задняя локализация инфаркта миокарда. При анализе малозначимых параметров необходима его корректная интерпретация. В данном случае малая значимость этих показателей говорит не о том, что при таких локализациях редко возникает ФП (такая закономерность, в особенности сильная, наоборот, привела бы к увеличению значимости), а о том, что при наличии такой локализации возникновение ФП наблюдается не чаще и не реже, чем без нее (отсутствие взаимосвязи). Малозначимыми параметрами также являются наличие стенокардии в анамнезе и увеличение левого желудочка. Однако увеличение левого предсердия достаточно значимо для прогноза.

При сравнении диаграммы значимости с таблицей результатов статистической обработки видно, что далеко не всегда самые значимые параметры имеют самые выраженные различия в подгруппах. Например, если по самому значимому показателю - аритмиям в анамнезе - много достоверных различий, то гипокалиемия и частота пульса не различаются достоверно. Это связано с тем, что нейросеть "рассматривает" параметры не в отдельности, а во взаимосвязи со всеми остальными.

Если нейросетевой консилиум делает вывод о возможности возникновения фибрилляции предсердий пароксизмальной или постоянной формы, возникает необходимость в прогнозировании возможного времени появления осложнения. Поэтому при сборе обучающих данных у больных с осложнениями фиксировалось, на какой день после поступления возникло каждое осложнение.

В полной обучающей выборке из 300 больных у 60 возникла пароксизмальная форма ФП, и у 23 - постоянная. Осложнение возникало в сроки от 1 до 27 дней. В первой подгруппе средний срок до появления осложнения составил $3,59 \pm 1,14$ дней, во второй - $1,3 \pm 0,37$ дней. Эти показатели достоверно не различаются. При проведе-

нии корреляционного анализа по выявлению взаимосвязей срока появления осложнения с обучающими параметрами достоверных коэффициентов корреляции не обнаружено.

Группа из 83 человек составила обучающую выборку для нейросетей-предикторов. Кроме исходных 32 входных параметров, на дополнительный входной синапс предикторам подавалась возникшая форма ФП. Обученные с автоматическим заданием стратегии предикторы имели по 33 входных синапса, 33 нейрона. При обучении предикторов был применен метод увеличения уровня допустимого отклонения при невозможности дальнейшего обучения. Обучение было начато с уровня отклонения 0,1. Это означает, что при вычислении срока возникновения аритмии предиктор может ошибаться не более чем на 0,1 дня. В действительности, конечно, такая точность не требуется, хотя бы потому, что срок возникновения осложнений определялся с точностью до 1 дня.

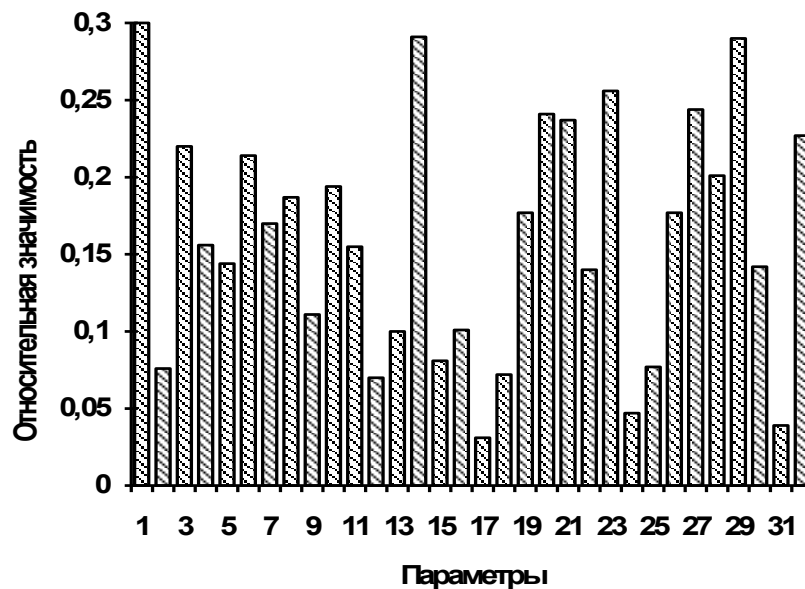


Рисунок 4.6. Значимость обучающих параметров для прогнозирования возникновения перикардита

Предиктор одиннадцать раз прекращал обучение, однако после каждой остановки требования к точности ответа смягчались (уровень допустимого отклонения повышался на 0,1). Полное обучение стало возможным при уровне отклонения 1,1. Это означает, что на обучающей выборке нейросеть определяет момент возникновения фибрилляции предсердий с точностью почти ± 1 день. При проверке предикторов на тестирующей выборке максимальная ошибка, допущенная нейросетью, составила 3 дня.

Исследование значимости обучающих параметров для прогнозирования срока возникновения ФП показало, что наиболее информативными данными для нейросети являются локализация инфаркта (в особенности, поражение передних и нижних отделов), вид комплекса QRS, наличие бронхитов в анамнезе, длина зубца Р на ЭКГ. Сама форма ФП слабо определяла срок возникновения осложнения, т.к. была лишь восемнадцатой по значимости. Наименьшую значимость имели показатели УЗИ сердца.

Подача данных о больном предиктору для предсказания времени возникновения аритмии должна осуществляться только в том случае, если консилиум классификаторов принял решение о возможности факта возникновения ФП. Предикторы обучались только на больных с возникшим осложнением и ничего "не знают" о больных без осложнения, поэтому подача данных о больном без прогнозируемого осложнения приведет к заранее некорректному ответу предиктора.

IV.4. Прогнозирование возникновения перикардита

Прогнозирование возникновения перикардита, также как и последующих осложнений, представляет собой бинарную классификацию (возникнет - не возникнет).

Инициализированные нейронные сети - классификаторы - имели по 32 входных синапса и 32 нейрона, как и в предыдущей подзадаче. Сети обучались лишь за 184400 - 243522 такта, что довольно много по сравнению с предыдущей задачей. Это говорит о том, что прогнозирование перикардита, видимо, представляет несколько более трудную задачу. Нейросети, инициализированные с характеристикой более 0,4 и числом тактов функционирования 3 и более вообще не смогли обучиться на данном задачнике. Поэтому окончательные сети, полученные при автоматическом задании стратегии, имели характеристику 0,4 и число тактов функционирования 2. Процент правильно распознанных примеров в тестирующей выборке составил всего 76%, что также подтверждает труд-

ность задачи. Задание различных весов классов привело к тому, что, как и в предыдущей задаче, большинство правильных ответов (70%) составляло гипердиагностику.

Тремя наиболее значимыми показателями для прогноза перикардита оказались возраст, наличие аритмий в анамнезе и увеличение левого предсердия (Рис. 4.6). Одними из самых значимых параметров были также гипернатриемия, длина интервала QT на ЭКГ, концентрация калия и гипокалиемия. Существенная значимость обоих последних параметров указывает на то, что, в отличие от ФП, здесь имеют значение не только резкое снижение калия, за которое отвечает параметр “Гипокалиемия”, но и тонкие изменения концентрации элемента, учитываемые в показателе “Калий”.

При сборе данных для обучающей выборки нами были взяты только случаи эпистенокардического перикардита. Перикардиты как проявление синдрома Дресслера в обучающую выборку пока не включались, поэтому сроки возникновения перикардита у наших пациентов были в пределах первых четырех дней заболевания.

Нейросети-предикторы, созданные для предсказания времени возникновения перикардита, смогли полностью обучиться лишь с уровнем допустимого отклонения, равным 2. Это говорит о практическом отсутствии закономерностей между используемыми обучающими параметрами и ответом. Применение такой нейросети бессмысленно, так как разброс в ошибке вычисления полностью накрывает диапазон значений ответа. Поэтому в экспертную систему эти сети не были включены.

IV.5. Прогнозирование факта и времени возникновения тромбоэмболических осложнений

Тромбоэмболические осложнения обычно возникают в первые две недели после инфаркта миокарда. Чаще всего источником тромбоэмболий являются пристеночные тромбы, которые образуются в полости сердца, обычно в месте локализации некротизированного участка сердечной мышцы при трансмуральных и субэндокардальных инфарктах. Факторами, способствующими образованию тромбов, являются обширные инфаркты, аневризмы, мерцательная аритмия, застойная сердечная недостаточность [98]. Кроме того, возникновению тромбоэмболий способствуют ожирение, варикозное расширение вен [83]. Локализация инфаркта играет некоторое значение в развитии тромбоэмболий. Так, отмечается более редкое возникновение этого осложнения при нижней локализации инфаркта [13]. У 58 из 300 больных обучающей выборки возникли те или иные тромбоэмболические осложнения различной степени тяжести и локализации (легочная артерия и ее ветви, сосуды головного мозга).

Несмотря на это, инициализированный комплекс нейронных сетей показал достаточно хорошую обучаемость. 30-нейронные сети обучались за 94282 - 112116 тактов с уровнем надежности 1,4, характеристикой 0,6 и числом тактов функционирования 2.

Основными значимыми показателями в данной подзадаче являются наличие обмороков, аритмий, застойной сердечной недостаточности и инфарктов миокарда в анамнезе (Рис. 4.7). Последние два параметра связаны с изменениями в свертывающей системе крови, которые, в свою очередь, могут увеличивать риск возникновения тромбоэмболических осложнений.

Проверка нейросетей на тестирующей выборке показала правильное распознавание в 82% случаев. При анализе примеров, на которых были сделаны ошибки, выяснилось, что у всех неверно распознанных больных время появления осложнения было 20 и более дней с момента поступления в стационар.

Проведенные эксперименты по обучению предикторов, прогнозирующих время развития тромбоэмболий подтвердили найденную закономерность. Предикторы, которые мы пытались обучить на всех 58 больных с развившимися тромбоэмболиями, не смогли обучиться. Была применена методика последовательного исключения из обучающей выборки примеров с максимальными оценками. Только после того, как предиктор исключил 24 больных, он смог обучиться с уровнем отклонения 1,3. Все исключенные больные имели время возникновения осложнения от 18 до 28 дней (группа с “поздней” тромбоэмболией). Все оставшиеся больные - от 1 до 17 дней (группа с “ранней” тромбоэмболией).

Был сделан вывод, что настолько четкое разделение обучающей выборки происходит вследствие сильно различающихся закономерностей, связывающих обучающие параметры и срок возникновения тромбоэмболии в двух образованных подгруппах. При сравнении этих подгрупп на достоверность различия показателей выявлено, что у больных подгруппы с поздним тромбоэмболиями чаще наблюдается 3 стадия гипертонической болезни (4,17% и 27,2%), реже наблюдается гипокалиемия (41,67% и 20,59%). По остальным параметрам обучающей выборки достоверных различий не было обнаружено.

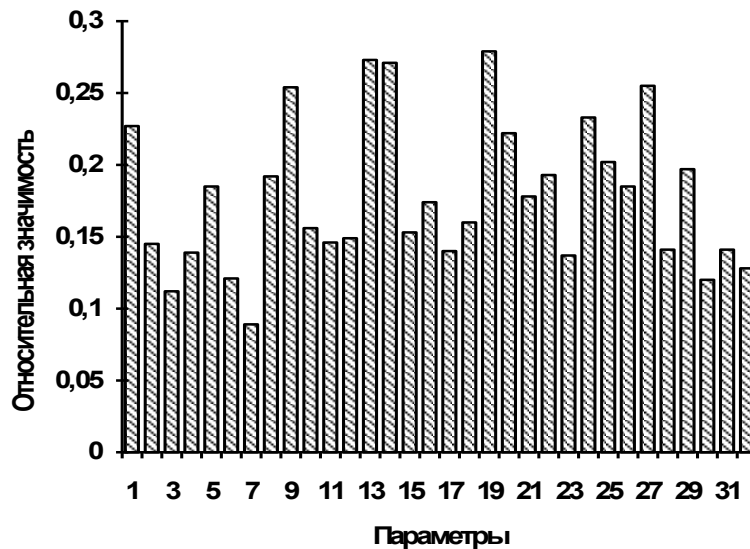


Рисунок 4.7. Значимость обучающих параметров для прогнозирования возникновения тромбоэмболических осложнений

На следующем этапе исследования были созданы сети-классификаторы, которые обучались различать 3 класса: больных без тромбоэмболии, больных с "ранней" тромбоэмболией и больных с "поздней" тромбоэмболией. Эти сети смогли обучиться решению задачи лишь после исключения из обучающей выборки нескольких (от 4 до 6) примеров 3 класса.

Полностью обучиться смогли лишь бинарные классификаторы, различающие больных с "ранней" и "поздней" тромбоэмболией. При тестировании эти сети показывали хорошую распознаваемость примеров 1 класса (88%) и довольно низкую распознаваемость примеров 2 класса (66%).

После разделения больных на 2 подгруппы и обучения классификаторов, разделяющих эти подгруппы, была сделана попытка обучить предикторы для прогнозирования времени возникновения осложнения в каждой подгруппе отдельно. На "ранней" группе предиктор обучился полностью, на "поздней" группе предиктор не смог обучиться вообще, несмотря на применение нескольких стратегических и тактических шагов. Этот факт объясняется отсутствием закономерностей, связывающих исходные параметры больного и появление тромбоэмболических осложнений в более поздний период, что подтверждают результаты статистического анализа подгрупп.

Таким образом, обучение нейронных сетей показало возможность прогнозирования возникновения тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда. Тромбоэмболии, возникающие в первые 2 недели после инфаркта, прогнозируются хорошо. Время их появления также достаточно хорошо поддается прогнозу на основе исходных данных. Тромбоэмболии, которые возникают после 2 недель, прогнозируются гораздо хуже, что подтверждено комплексом из 12 нейросетей - классификаторов и предикторов - с различной постановкой задач. Прогнозировать время появления некоторых "поздних" тромбоэмболий по исследуемым параметрам, по-видимому, не представляется возможным. Единственными показателями, достоверно различающимися у больных обеих подгрупп, являются частота третьей стадии гипертонической болезни и гипокалиемии, что, безусловно, не может приниматься в качестве критерия для прогноза.

Схема нейросетевого прогноза тромбоэмболических осложнений с учетом проведенных экспериментов несколько изменяется относительно первичной постановки задачи (Рис. 4.8).

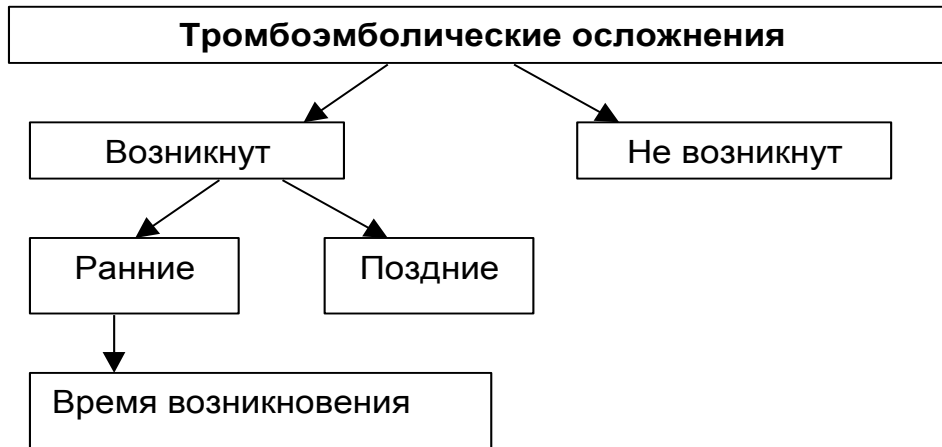


Рисунок 4.8. Схема прогнозирования тромбоэмболических осложнений с учетом проведенных экспериментов с обучением нейросетей

Таким образом, судя по результатам проведенных экспериментов можно предположить, что возникновение "ранних" тромбоэмболий во многом определяется состоянием больного до и во время возникновения инфаркта миокарда, т.е. в какой-то степени предопределено. Возникновение же "поздних" тромбоэмболий, по-видимому, обусловлено факторами, выходящими на первый план во время подострого периода инфаркта миокарда. Единственной информацией о состоянии больных во время этого периода в наших данных были факты и время возникновения других осложнений. Однако дополнительное статистическое исследование взаимосвязей между возникновением "поздних" тромбоэмболий и других осложнений также не выявило значимых закономерностей.

В заключение этой подглавы можно сделать два вывода. Во-первых, нейронные сети в данном случае служили инструментом проведения научных исследований, позволяющим ставить содержательные вопросы исследователю. Была изложена последовательность и логика проведения экспериментов для иллюстрации такого подхода. Во-вторых, что касается самой проблемы, то она требует дальнейшего углубленного изучения после сбора дополнительных данных о протекании госпитального периода у больных инфарктом, что поможет расширить знания о причинах и механизмах развития тромбоэмболических осложнений. Вполне вероятно, что такое исследование приведет к необходимости дифференцированной профилактики "ранних" и "поздних" тромбоэмболических осложнений.

IV.6. Прогнозирование факта и времени возникновения или усугубления сердечной недостаточности

У значительной части больных с инфарктом миокарда СН наблюдается уже при поступлении в клинику. Это связано с нарушением моторной функции сердца вследствие некроза участка миокарда. Возникновение при этом СН носит острый характер и нередко ведет к развитию кардиогенного шока и смерти больного. У многих больных инфаркт миокарда развивается на фоне уже имеющейся хронической СН, и значительно усугубляет ее [72]. Развитию СН способствует артериальная гипертензия.

Довольно большую опасность представляет возникновение или резкое усугубление уже имеющейся хронической (застойной) СН в подостром периоде. Состояние больного в процессе лечения в клинике постепенно улучшается, больной увеличивает физическую активность, однако в какой-то момент неожиданно возникают или усиливаются симптомы хронической СН. Возникновение или усугубление СН наблюдается у значительной части больных, и бывает иногда настолько выраженным, что ведет к резкому ухудшению течения заболевания. Как уже говорилось, подобные ситуации могут возникнуть уже на 3 - 4 неделе после начала заболевания.

Диагностика развившейся СН не представляет особого труда. Схемы лечения СН также достаточно хорошо отработаны.

При сборе обучающих данных больные, у которых в течение госпитального периода произошло возникновение застойной СН на фоне ее отсутствия или усугубление уже имеющейся СН, были объединены в специальную группу, составившую 156 человек.

Нейросетевые классификаторы из 32 нейронов обучились решению задачи за 51744 - 78828 тактов с уровнем надежности 1,0 - 1,2. Число тактов функционирования - 2, характеристика - 0,4.

Весьма интересная диаграмма получилась в этой задаче при анализе значимости параметров (Рис. 4.9). Наличие ЗСН в анамнезе является не только самым значимым параметром, но и значительно превышает значимость остальных параметров. Важность этого параметра подтверждается и результатом корреляционного анализа. Вполне естественно, что при столь высокой корреляции с ответом (0,72) нейросеть выделила этот показатель в качестве основного для принятия решения.

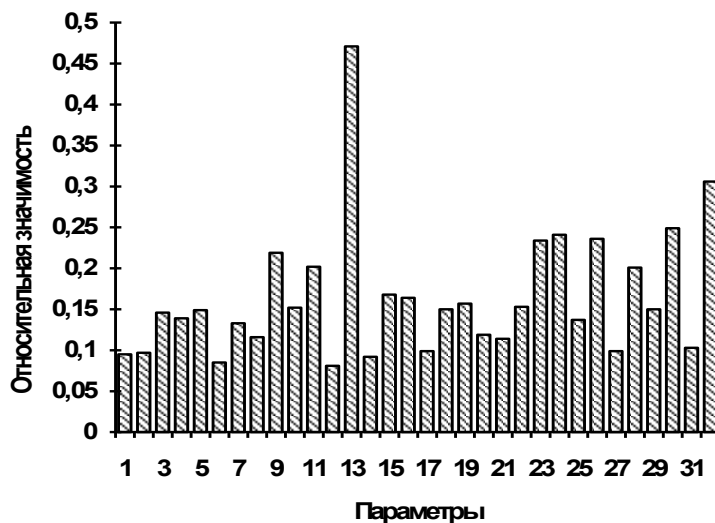


Рисунок 4.9. Значимость обучающих параметров для прогнозирования возникновения или усугубления ЗСН

При проверке обученных сетей на тестирующей выборке они правильно распознавали 78% примеров. Проанализировав неправильно распознанные примеры, мы обнаружили, что у всех этих людей время возникновения или усугубления ЗСН составляет 18 и более дней.

Проведение и результаты последующих экспериментов практически повторяли описанное в предыдущей главе для тромбоэмболий. Предикторы смогли обучиться прогнозированию времени развития ЗСН, только исключив 31 пример - больных со сроком развития этого осложнения 18 дней и более. Следует отметить, что в отличие от ситуации с тромбоэмболиями, в число примеров, по которым предикторы смогли обучиться, попали 5 больных со сроком возникновения ЗСН от 21 до 24 дней. Однако в число исключенных больных не попал ни один, имеющий время возникновения или усугубления ЗСН менее 18 дней. Раздельное обучение предикторов на полученных подгруппах привело к такому же результату, как и при тромбоэмболиях: на подгруппе "ранней" ЗСН предиктор обучился прогнозировать срок ее возникновения с уровнем допустимого отклонения 1,2; попытка обучить предикторы на подгруппе "поздней" ЗСН не удалась.

В данном случае был проведен статистический анализ полученных подгрупп, который не выявил никаких достоверных различий между параметрами.

Таким образом, закономерность, выявленная при исследовании тромбоэмболических осложнений, прослеживается и в ситуации с сердечной недостаточностью. Нейросети-предикторы достаточно хорошо обучаются прогнозировать время возникновения этих осложнений только на больных, у которых они появились не позднее 17 дня. Четкое совпадение этого значения в двух ситуациях с различными осложнениями, по которым обучались совершенно независимо друг от друга различные нейросети, указывает на то, что этот момент времени является своеобразной "точкой перехода" к иным причинно-следственным связям в протекании периода реконвалесценции. За этой точкой, по-видимому, либо значительно ослабевает действие стартовых факторов развития инфаркта миокарда, либо возникают новые факторы, определяющие дальнейшее состояние больного.

IV.7. Изучение влияния исследуемых параметров на прогноз осложнений инфаркта миокарда

Проведение подобных исследований с помощью нейронных сетей имеет две основные цели. Во-первых, это изучение взаимосвязей между параметрами и ответами, которое позволяет глубже понять зависимость осложнений инфаркта от комплексного воздействия факторов. Во-вторых, моделирование ответа нейросетей на конкретном больном иногда позволяет выяснить оптимальные способы профилактики патологических состояний.

В данной работе намечены лишь способы проведения таких работ, которые проиллюстрированы примерами.

Первый метод заключается в последовательном изменении значения одного или двух параметров и проверке, как изменяется ответ данной нейросети после каждого изменения. В случае одного параметра ответ нейросети можно представлять как в виде класса, так и в виде сигналов, снимаемых с каждого выходного нейрона (в случае классификатора). В случае двух параметров ответ обычно можно представлять только в виде класса. Ограничение не носит принципиальный характер и связано в основном с возможностями графического представления результатов.

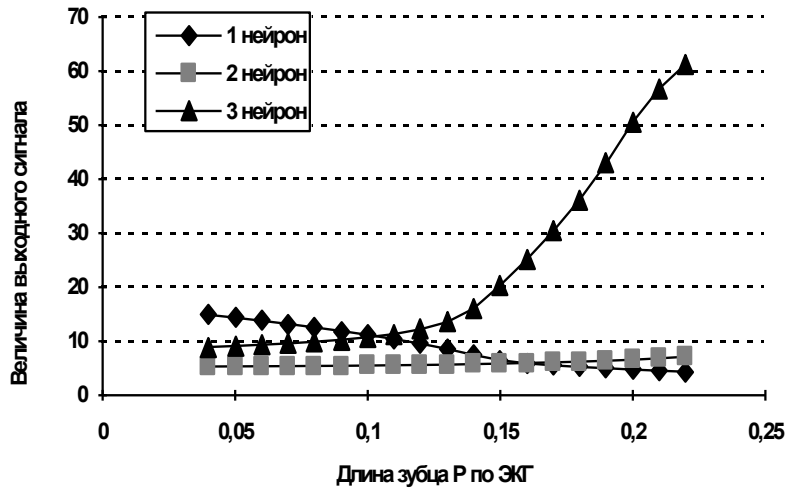


Рисунок 4.10. Зависимость ответа нейросети от изменения длины зубца Р (по ЭКГ) у больного с инфарктом миокарда, осложнившимся фибрилляцией предсердий

На рисунке 4.10 представлен график изменения сигналов, снимаемых с трех выходных нейронов нейросети, прогнозирующей возникновение и форму фибрилляции предсердий. Моделирование ответа происходит на больном, параметр Р (длина зубца Р по ЭКГ) равен 0,16. Рисунок иллюстрирует, что происходит с ответом нейросети в зависимости от плавного изменения параметра. Как видно, в точке 0,16 (исходное значение) сигнал с третьего нейрона при таком значении превышает сигналы с 1 и 2 выходных нейронов, что и определяет ответ сети - прогнозируется возникновение постоянной формы фибрилляции предсердий. Моделируемое увеличение значения параметра приводит сначала к плавному, а затем резкому увеличению выходного сигнала 3 нейрона. Это означает, что нейросеть все больше и больше уверена в своем ответе. Уменьшение значения параметра Р приводит в точке 0,1 к тому, что сигнал с третьего нейрона становится ниже, чем сигнал с первого. Таким образом, при значении $P < 0,1$ ответ сети коренным образом изменяется: теперь нейросеть считает, что аритмия вообще не возникнет. Естественно, все моделируемые изменения параметра Р происходят при фиксированных значениях других параметров.

На рисунке приведен яркий пример, в котором при изменении одного параметра в какой-то момент происходила смена ответа классификатора. В действительности, во многих случаях даже значительное изменение одного параметра может приводить лишь к изменению соотношений выходных сигналов, но не к смене ответа сети. Проведение эксперимента с этим же параметром, но на данных другого больного может значительно изменить график.



Рисунок 4.11. Зависимость ответа нейронной сети от изменения двух параметров (ЧСС и длина зубца Р) у больного с инфарктом миокарда, осложнившегося пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (исходные значения: ЧСС - 82, зубец Р - 0,14)

На рисунке 4.11 изображена зависимость ответа той же нейросети от изменения теперь уже 2 параметров у больного с инфарктом миокарда, осложнившегося пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Располагая возможностями лишь двухмерного изображения, трудно показать изменения ответов каждого нейрона (они представляли бы три пересекающиеся плоскости в трехмерной системе координат), поэтому каждой координате на рисунке соответствует класс, который выдает сеть при соответствующих значениях параметров: частота сердечных сокращений по ЭКГ и длина зубца Р по ЭКГ.

Построение подобных диаграмм не представляет сложности при использовании нейропрограмм и может использоваться для определения индивидуальных особенностей больных и групповых закономерностей. При большом числе параметров интерпретация соответствующего количества диаграмм становится трудоемкой. Кроме того, во многих случаях желательно подстраивать многие параметры одновременно, добиваясь нужного ответа.

Нейросеть обеспечивает такую возможность с помощью метода, описанного выше. В таблице 4.5 приведен пример больного, для которого нейросеть прогнозирует возникновение постоянной формы фибрилляции предсердий.

В первой колонке находится список параметров, причем те из них, которые возможно подстраивать, выделены жирным шрифтом. В данном случае их всего 5. Во второй колонке находятся исходные значения каждого параметра. В третьей колонке приведены новые значения параметров, вычисленные нейросетью так, чтобы ответ изменился на "возникновение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий". Нейросеть старается подстраивать параметры оптимальным способом, чтобы все сдвиги были минимальными. В четвертой колонке нейросеть продолжила подстройку параметров, чтобы "перевести" больного в класс 1 - "отсутствие фибрилляции предсердий".

Исходные сигналы выходных нейронов в приводимом примере составляли 31,5 (1 класс), 9,3 (2 класс) и 87,1 (3 класс), что и определяло прогноз постоянной формы ФП.

Для того, чтобы изменить ответ с 3-го класса на 2-й, нейросеть "предложила" снизить концентрацию натрия со 146 до 120, уменьшить частоту пульса со 120 до 90, уменьшить длину зубца Р на ЭКГ с 0,11 до 0,04 (что автоматически изменяет параметр "Увеличенный зубец Р" с 1 на 0), и увеличить длину зубца QT с 0,32 до 0,38. Как видно, основные изменения затронули концентрацию натрия и частоту пульса. Нейросеть не изменила концентрацию калия, который, по-видимому, не играет существенной роли для определения прогноза при данном уникальном наборе параметров. Сигналы выходных нейронов теперь составляют 8,9, 13,9 и 10,9.

Таблица 4.5

Подстройка нейросетью разрешенных параметров у больного с прогнозируемой постоянной формой фибрилляции предсердий (класс 3) для получения требуемого ответа (сначала класс 2, затем класс 1)

Показатель	Исходно	Для класса 2	Для класса 1
1. Возраст	55		

2. Пол	1		
3. Передний инфаркт	1		
4. Боковой инфаркт	1		
5. Нижний инфаркт	0		
6. Задний инфаркт	0		
7. Инфаркт м/ж перегородки	0		
8. QRS	3		
9. Инфаркты в анамнезе	0		
10. Стенокардия	6		
11. Класс стенокардии	2		
12. Стадия ГБ	0		
13. ЗСН	1		
14. Аритмии	3		
15. Нарушения проводимости	0		
16. Эндокринные заболевания в анамнезе	0		
17. Тромбоэмболии в анамнезе	0		
18. Бронхит в анамнезе	0		
19. Обмороки в анамнезе	0		
20. Калий	3,5	3,5	3,8
21. Гипокалиемиа	1	1	1
22. Натрий	146	120	120
23. Гипернатриемия	0	0	0
24. Пульс	120	90	74
25. Зубец Р	0,11	0,04	0,04
26. Увеличение зубца Р	1	0	0
27. QT	0,32	0,38	0,32
28. Левое предсердие	40		
29. Увеличение левого предсердия	1		
30. Левый желудочек	76		
31. Увеличение левого желудочка	1		
32. Правый желудочек	22		

Теперь потребуем от нейросети продолжить подстройку параметров, чтобы "перевести" больного в класс 1. Концентрация натрия и длина зубца Р оставлены прежними, незначительно возросла концентрация калия, существенно снижена частота пульса, а длина зубца QT возвращена на прежний уровень. Теперь при таком наборе значений параметров нейросеть выдает ответ "1-й класс" (сигналы выходных нейронов - 16,7, 13,3 и 8,7). Несмотря на достижение требуемого ответа, сигнал с 1 выходного нейрона не намного превышает остальные, что определяет достаточно высокий риск развития осложнений.

Приведенный пример является удобным в плане возможности подстройки параметров. В действительности, многие примеры не удастся "перевести" в требуемый класс вследствие того, что прогнозируемый неблагоприятный ответ во многом определяется неподстраиваемыми параметрами, например, данными анамнеза или показателями эхокардиографии. В таких случаях нейросеть добивается лишь "минимального риска" возникновения неблагоприятного ответа, определяемого соотношением сигналов на выходных нейронах.

Так как у больного возможно возникновение и других осложнений, подстройка параметров должна осуществляться одновременно всеми нейросетями, отвечающими за прогноз нескольких осложнений.

В заключение этой главы можно сделать следующие выводы.

1. Задачи прогнозирования возникновения четырех выбранных осложнений инфаркта миокарда успешно решаются нейронными сетями на основе набора из 32 параметров, отражающих анамнестические сведения, глубину и локализацию инфаркта, содержание в крови калия и натрия, а также данные электро- и эхокардиографии.
2. При прогнозировании возникновения фибрилляции предсердий возможно определение формы ФП (пароксизмальная или постоянная).
3. Нейросети успешно обучились предсказывать предполагаемое время возникновения фибрилляции предсердий, а также время возникновения тромбоэмболических осложнений и возникновения/усугубления СН в сроки до 17-18 дней.
4. С помощью нейронных сетей выявлена различающаяся степень зависимости сроков возникновения тромбоэмболий и СН от исходного набора параметров. Сроки возникновения этих осложнений до 17-18 дня после поступления больного в клинику прогнозируются успешно, тогда как осложнения, возникающие в более поздние сроки, не могут быть предсказаны на основе данного набора параметров.

5. С помощью программного комплекса AcceStat-2000 "NeuroMaster" создана прикладная экспертная система для прогнозирования возникновения осложнений инфаркта миокарда, способная к постоянному обучению в процессе работы. В системе предусмотрена возможность расширения количества прогнозируемых осложнений.

Глава V. Ранняя диагностика и дифференциальная диагностика злокачественных опухолей сосудистой оболочки глаза

Злокачественные опухоли глаза - достаточно распространенные заболевания, которые составляют 3-3,5% всех злокачественных новообразований человека и 0,5% общей патологии органа зрения. Большинство этих опухолей - меланомы сосудистого тракта глаза, отличающиеся высокой злокачественностью [16].

По литературным данным, больные с меланомами сосудистого тракта составляют 0,02-0,08% поликлинических глазных больных и 0,25-0,5% стационарных больных. Общая частота опухолей увеального тракта глаза составляет 0,02-0,06% среди всех опухолей человека. В 8-15% случаев внутриглазная опухоль является причиной удаления глаза [84].

Летальность среди больных увеальной меланомой при 5-и летнем наблюдении после энуклеации (удалении глаза) в среднем составляет от 20 до 50% [16].

Злокачественные меланомы наблюдаются во всех отделах сосудистого тракта. Однако наиболее часто встречается локализация меланомы хориоидеи (сосудистой оболочки глаза), затем цилиарного тела и реже всего радужной оболочки.

Успех и результаты лечения увеальной меланомы во многом зависят от своевременной и по возможности ранней диагностики этого заболевания [63].

Трудность диагностики заключается в том, что на начальных стадиях меланома чаще всего развивается бессимптомно. Большинство больных не предъявляют никаких жалоб, и заболевание выявляется, как правило, случайно. В поздних же стадиях ее могут маскировать или симулировать глазные заболевания, клиническая картина которых сходна с клинической картиной, вызываемой опухолью. Это прежде всего относится к некоторым видам отслойки сетчатки и заболеваниям, ведущим к нарушению прозрачности внутриглазных сред (осложненные катаракты, гемофтальм и т.д.).

Сложности в дифференциально-диагностическом плане могут также вызывать другие заболевания заднего отрезка глаза. Это прежде всего заболевания сосудистой оболочки, дистрофические заболевания сетчатки, доброкачественные новообразования сетчатки и зрительного нерва, а также невусы хориоидеи, особенно в начальных стадиях их озлокачествления.

К настоящему времени количество методов диагностики внутриглазных меланом значительно увеличилось, однако все ныне существующие методы имеют недостатки, ограничивающие их применение в каждом конкретном случае.

Так, расхождения между клиническими и патологоанатомическими диагнозами злокачественных меланом сосудистого тракта составляют в среднем от 10-15% до 30% [37]. Поэтому диагностика внутриглазных опухолей и в настоящее время нередко бывает трудной и ошибочной, и дальнейший поиск новых и усовершенствование известных диагностических методов является важной задачей офтальмологии.

V.1. Методы диагностики увеальных меланом

В настоящее время существует довольно много разновидностей методов диагностики внутриглазных опухолей, в частности увеальных меланом.

Решающее значение в диагностике меланом хориоидеи имеют методы исследования в проходящем свете и, главным образом, офтальмоскопия. Именно с помощью офтальмоскопии часто впервые возникает подозрение на внутриглазную опухоль. При офтальмоскопии можно выявить и самые ранние признаки меланомы. Недостатки этого метода - невозможность его проведения при непрозрачности оптических сред глаза. Правильная интерпретация полученной картины не всегда точна из-за сложностей в дифференциально-диагностическом плане с другими заболеваниями заднего отрезка глаза, сходными в своем проявлении с клинической картиной меланомы.

С помощью флюоресцентной ангиографии (ФАГ) можно выявить начальные стадии меланомы хориоидеи, провести дифференциальную диагностику с некоторыми неонкологическими заболеваниями заднего отрезка глаза, оценить эффективность проводимой лучевой терапии и органосохранного лечения. Недостаток метода - невозможность его проведения при отсутствии прозрачности глазных сред, а также при непереносимости большим флюоресцеином. Эффективность ФАГ, по мнению различных авторов, составляет около 65% [16,39].

Метод диафаноскопии (трансклерального просвечивания) позволяет выявить локализацию, размеры опухоли, определить ее проекцию на склеру, что имеет значение для выбора оптимальной тактики хирургическо-

го вмешательства. Есть сообщения об успешном применении его при мутных средах глаза [3]. Однако диагностическая эффективность диафаноскопии до сих пор дискутируется и не имеет однозначной оценки, составляя по мнению разных авторов от 78,8% до 90% [3,39,60]. К недостаткам, отмечаемым ими, относятся возможность появления ложноположительных или ложноотрицательных результатов при некоторых заболеваниях. Метод кровавой диафаноскопии, кроме всего, не является безразличным для глаза. Расхождение во взглядах на эффективность диафаноскопии можно объяснить прежде всего субъективностью этого метода, что является его основным недостатком.

Из инвазивных методов в последнее время продолжает дискутироваться возможность применения аспирационной биопсии непосредственно самой ткани опухоли или сред, окружающих ее (субретинальная жидкость, стекловидное тело и т.д.). Осложнения, связанные с прямым хирургическим вмешательством на пораженном глазу, сдерживают широкое использование этой методики. К недостаткам метода следует также отнести и несовершенство в технике окраски мазков, связанных с трудоемкостью существующих методик и несовершенством способов окраски пунктата [39,60].

Наиболее эффективным при диагностике внутриглазных меланом в последнее время является метод ультразвукового исследования (УЗИ). По мнению различных авторов, его эффективность в среднем составляет 80-90%. С помощью УЗИ можно диагностировать внутриглазные опухоли, в том числе и меланомы хориоидеи различных размеров вне зависимости от прозрачности оптических сред глаза, установить их точную локализацию, степень проминенции, динамику развития, отношение к окружающим тканям. Однако ряд авторов отмечает некоторые недостатки метода УЗИ [39]. Так, отмечается его неэффективность при ширине опухоли менее 1-2 мм и величине проминенции менее 2 мм, с его помощью нельзя диагностировать опухоли, расположенные в так называемой "мертвой зоне" - зоне, прилежащей к зонду; невозможно установить злокачественность или доброкачественность процесса; метод не всегда точен при обширных гемофтальмах или другой патологии стекловидного тела.

Радиоизотопная диагностика позволяет диагностировать новообразования сосудистой оболочки глаза вне зависимости от прозрачности оптических сред, дает представление не только о наличии или отсутствии опухоли, но и об интенсивности обменных процессов в ней, позволяет проводить оценку эффективности органосохранного лечения [29]. Однако результаты исследования зависят от локализации исследуемого очага. Из-за малой длины пробега В-частиц, излучаемых фосфором, наиболее достоверные результаты получаются при непосредственном приближении счетчика к исследуемому очагу. Поэтому при расположении опухоли в заднем отделе глаза за экватором применяют метод трансконъюнктивного подхода в условиях операционной. Таким образом, невозможность диагностики маленьких по размеру новообразований, расположенных в центральных отделах глазного дна, необходимость оперативного вмешательства при трансконъюнктивном подходе, необходимость наличия специальных условий для радиологической лаборатории и операционной, а также введение в организм сенсibilизированного больного сильных в антигенном отношении веществ ограничивает широкое применение этого метода. Большинство авторов он расценивается как дополнительный, но диагностическая эффективность его признается достаточно высокой - до 80%.

Из других методов диагностики новообразований увеального тракта глаза, применяющихся реже, но порой эффективных, следует отметить иммунологические исследования крови больных раком, исследования, направленные на определение опухолевых клеток в периферической крови, продуктов метаболизма опухоли и др.

Оценивая эффективность описанных методов диагностики внутриглазных опухолей, следует отметить, что в настоящее время нет способов, которые могли бы претендовать на абсолютную достоверность. Каждый метод имеет свои положительные и отрицательные стороны, свою разрешающую способность и пределы достоверности. Лишь комплексное применение всех или нескольких диагностических методов может помочь в ранней и своевременной диагностике внутриглазных опухолей и способствовать своевременному применению наиболее рациональных лечебных мероприятий.

Пожалуй, ни один из вышеперечисленных методов не может использоваться как скрининговый, позволяющий проводить массовые профилактические обследования населения. Особенно это касается отдаленных районов на территории России, где сложно проводить исследования, требующие специальной аппаратуры и квалифицированных специалистов.

V.2. Метод исследования пигмента ресниц для диагностики увеальных меланом

С учетом вышесказанного в Красноярском Межобластном Центре Микрохирургии Глаза им. П.Г.Макарова был разработан принципиально новый метод диагностики увеальных меланом. Дополнительная интерпретация этого метода проводится с помощью нейронных сетей, что значительно увеличивает его диагностическую ценность.

Идея использования исследования содержания пигмента в ресницах с целью диагностики увеальных меланом была впервые высказана А.С.Миньковым и В.В.Малышевым в 1989 г., предложившими новый способ вы-

деления меланина из волос и ресниц [5]. На основе этого способа, совместно с усовершенствовавшей его Е.В.Бутаковой, и было проведено данное исследование.

Объектом исследования метода являются ресницы правого и левого глаз. У обследуемого достаточно взять по 1-2 ресницы с каждого глаза. Процедура удаления четырех ресниц занимает всего несколько секунд, абсолютно безболезненна и может проводиться в любых условиях. Вся остальная методика проводится в биохимической лаборатории и не требует присутствия больного. Это делает метод "дистанционным", идеально подходящим для скринингового обследования.

Метод основан на том, что при возникновении и росте увеальных опухолей, начиная с самой ранней стадии, они активно продуцируют пигмент меланин. Ресницы были взяты в качестве объекта исследования как наиболее близкорасположенная к заднему отрезку глаза пигментсодержащая структура, связанная с ним анатомически и функционально через систему кровеносных сосудов и нервов. Процессы продукции меланина, происходящие в опухоли, находят отражение в содержании меланина в ресницах пораженного глаза, тогда как ресницы здорового глаза остаются относительно неизменными. Ресницы, взятые с обоих глаз, обрабатываются отдельно в специальных растворах, которые затем помещаются в спектрофотометр. Определение количества меланина в растворах осуществляется при помощи спектрофотометрического анализа в диапазоне от 400 до 600 нм с интервалом 20 нм на спектрофотометре "SPECOL" /Карл-Цейс-Йена, ГДР/. Результатом анализа для каждого глаза являются 11 показателей оптической плотности, косвенно характеризующие количество растворенного пигмента (всего 22 значения), которые необходимо интерпретировать для постановки диагноза.

V.3. Формальный способ интерпретации данных метода

Для интерпретации данных метода без нейросети был предложен коэффициент асимметрии (КА), выражающий соотношение содержания меланина в ресницах левого и правого глаза. КА рассчитывается для каждой из 11 длин волн, на которых проводится измерение, и вычисляется путем деления большего значения на меньшее. Таким образом, КА, равный единице, говорит о приблизительно одинаковом содержании меланина в ресницах левого и правого глаза. Необходимость измерения КА для нескольких длин волн вызвано тем, что меланин состоит из некоторого количества фракций, имеющих несколько различающиеся спектры. Предложенный диапазон позволяет с наибольшей эффективностью "захватить" эти спектры. После многочисленных экспериментов и статистической обработки были установлены несколько типов распределения КА в зависимости от его средней величины и изменения по длинам волн:

1. Симметричный - значения КА по каждой длине волны и средний КА расположены в интервале от 1 до 2 с равномерным распределением по всем длинам волн;
2. Асимметричный - значения КА превышают 2. Этот тип включает в себя два подтипа:
 - легкая асимметрия - значения КА по каждой длине волны и средний КА расположены в интервале от 2 до 3, равномерно распределяясь по всем длинам волн, либо увеличиваясь с увеличением длины волны;
 - выраженная асимметрия - значения КА по каждой длине волны и средний КА превышают 3, равномерно распределяясь по всем длинам волн, либо увеличиваясь с увеличением длины волны.

Ниже будет рассказано, как применялся этот способ для диагностики заболевания.

V.4. Постановка задачи

Целью данного исследования была разработка нейросетевой экспертной системы, интерпретирующей данные вышеназванного метода и позволяющей производить скрининговую диагностику увеальных меланом. Необходимо было также сравнить прогностическую способность нейронной сети и формального способа, изложенного в предыдущем разделе.

По локализации опухоли сосудистого тракта можно разделить на опухоли хориоидеи и опухоли иридоцилиарной области.

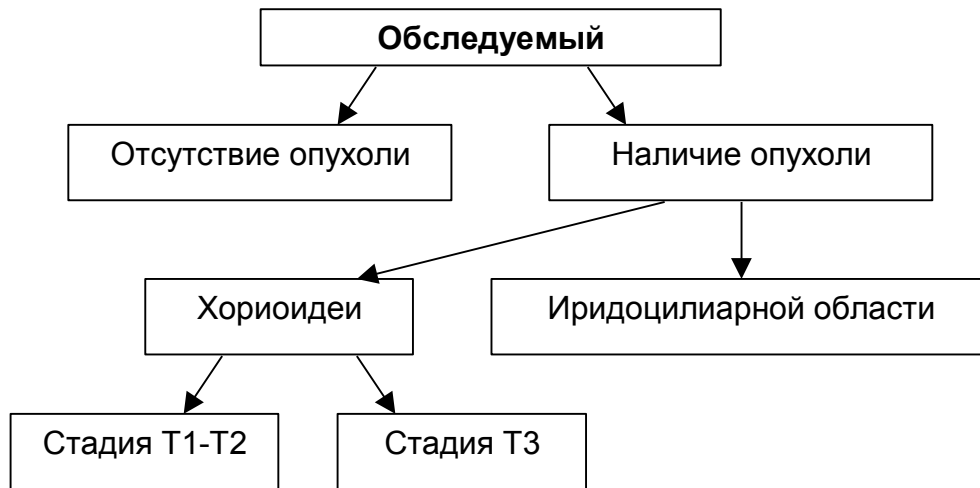


Рисунок 5.1. Постановка задачи диагностики опухолей сосудистой оболочки глаза

Опухоли хориоидеи по стадии развития подразделяются на две основных подгруппы: опухоли ранней стадии ("Т1-Т2") и опухоли поздней стадии ("Т3"). Подобная классификация, объединяющая некоторые патофизиологические стадии, определяется клинической значимостью той или иной стадии. С учетом такой клинической классификации схема постановки задачи представлена на рисунке 5.1.

Нейросетевое решение задачи может быть осуществлено несколькими способами:

1. Обучение классификатора различать все 4 класса (отсутствие опухоли, наличие опухоли иридоцилиарной области, наличие опухоли хориоидеи стадии Т1-Т2, наличие опухоли хориоидеи стадии Т3),
2. Обучение трех бинарных классификаторов, первый из которых диагностирует отсутствие или наличие опухоли, в случае наличия опухоли второй классификатор определяет ее локализацию, и в случае опухоли хориоидеи третий классификатор определяет ее стадию.

Второй вариант предпочтительнее, так как разделяет задачу на отдельные подзадачи, решение которых более просто для нейросетей, чем решение всей задачи сразу.

5.5. Входные параметры и обучающая выборка

В качестве входных параметров использовались 22 показателя оптической плотности (по 11 с каждого глаза), получающиеся в результате применения метода. Мы будем именовать эти параметры буквой R или L (Right - правый глаз, Left - левый глаз) и частотой, на которой снимался параметр (например, R-400, L-540). Так как коэффициенты асимметрии гораздо больше отражают наличие патологии, чем сами показатели оптической плотности, они также использовались как обучающие параметры (обозначаются буквой K и соответствующей частотой). В качестве дополнительных параметров мы использовали пол (0 - женский, 1 - мужской) и возраст обследуемых. Таким образом, использовались 35 обучающих параметров.

Обучающая выборка составила 195 человек, которые находились под наблюдением в Красноярском межобластном центре микрохирургии глаза им. П.Г.Макарова в период с 1991 по 1993 г.

90 человек в возрасте от 18 до 86 лет составили основную группу, в которую были включены больные меланомой увеального тракта различной локализации и стадии развития.

Контрольная группа составила 105 человек: больных с неонкологической патологией органа зрения и здоровых людей.

Характеристика основной группы.

Основная группа подразделялась на три подгруппы: больных с меланомой хориоидеи Т1-Т2 (класс 1), меланомой хориоидеи стадии Т3 (класс 2), и больных меланомой иридоцилиарной области (класс 3) (Таб. 5.1).

Стадия развития опухоли оценивалась по системе TNM. Опухоли хориоидеи составили 70% случаев, опухоли иридоцилиарной области - 30%, что согласуется с литературными данными по соотношению частоты встречаемости этих заболеваний.

Таблица 5.1.

Распределение больных опухолями сосудистого тракта в зависимости от локализации и стадии заболевания

Класс	Локализация и стадия развития опухоли	Число больных	% от общего числа
-------	---------------------------------------	---------------	-------------------

			больных
1	Опухоли хориоидеи стадии T1-T2	27	30,0
2	Опухоли хориоидеи стадии T3	39	43,3
3	Опухоли иридоцилиарной области	24	26,7

Все пациенты получили за время нахождения в стационаре полное клиническое обследование, позволившее подтвердить или исключить им диагноз меланомы хориоидеи. Это обследование включало как традиционные офтальмологические методы, такие как определение остроты зрения, офтальмоскопия в прямом и обратном виде, биомикроскопия, периметрия, тонометрия, так и специальные методы, применяемые для диагностики этого заболевания, такие как эхография и двухмерное ультразвуковое В-скенирование (УЗИ), бинокулярная офтальмоскопия, диафаноскопия, (ФАГ), телеангиография, компьютерная томография. Всем больным, которым в результате установления диагноза внутриглазной опухоли была произведена энуклеация глаза, проводилась гистологическая верификация новообразования с установлением морфологической структуры меланомы.

Характеристика контрольной группы.

В контрольную группу больных, составившую основу для проведения сравнительного анализа при выполнении данной работы, вошли больные с неонкологической патологией глаза и здоровые люди в возрасте от 19 до 85 лет.

При анализе патологии глаз больных контрольной группы были получены следующие результаты (Таб. 5.2).

Таблица 5.2.

Распределение больных контрольной группы по нозологии

№	Диагноз	Число больных	% от общего числа больных
1	Здоровые	24	22,8
2	Отслойка сетчатки	24	22,8
3	Катаракта	26	24,9
4	Миопия	11	10,5
5	Воспалительные заболевания увеального тракта	7	6,7
6	Патология стекловидного тела	7	6,7
7	Невус хориоидеи	8	7,6
8	Менингиома	3	2,8

Основными диагнозами, преобладавшими у больных этой группы были отслойка сетчатки (24%), возрастная или осложненная катаракта (24%) и миопия различных стадий, в 3-х случаях осложненная гемофтальмом, отслойкой сетчатки и катарактой (10%). Остальная патология глаз имела место в меньшем количестве случаев. Подбор больных с вышеперечисленными заболеваниями глаза был обусловлен тем, что эти заболевания наиболее часто затрудняют правильную диагностику внутриглазной злокачественной опухоли.

Основным признаком больных, включенных в контрольную группу исследования, явилось достоверное отсутствие злокачественной меланомы сосудистого тракта глаза, подтвержденное инструментально и клинически.

Статистическая обработка данных.

Статистическая обработка показала, что все параметры оптической плотности не различаются достоверно ни в одной паре подгрупп как при разбивке на 4 класса, так и при разбивке согласно поставленной задаче. Однако почти по всем коэффициентам асимметрии группа больных меланомой хориоидеи стадии T1-T2 существенно отличалась от всех остальных групп ($P < 0,05$ - $P < 0,001$). Три остальные группы не различались друг с другом достоверно ни по одному показателю.

Во всех исследуемых подгруппах КА имел небольшую тенденцию к увеличению с повышением частоты, для которой они рассчитываются. В группе больных меланомой хориоидеи стадии T1-T2 эта тенденция выражена очень ярко. Иллюстрация распределения коэффициента асимметрии в каждом из четырех классах приведена на Рис. 5.2.

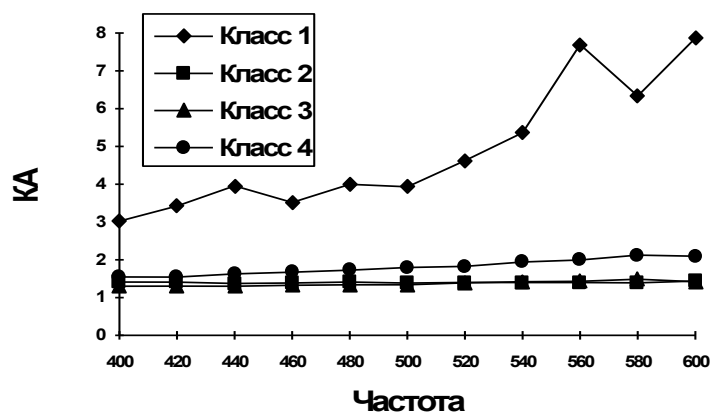


Рисунок 5.2. Зависимость КА от частоты при спектрофотометрии в четырех исследуемых подгруппах. Класс 1 - опухоли хориоидеи стадии T1-T2, Класс 2 - опухоли хориоидеи стадии T3, Класс 3 - опухоли иридоцилиарной области, Класс 4 – контроль

Таблица 5.3.

Степень скоррелированности показателей оптической плотности в исследуемых группах (средние коэффициенты корреляции и достоверность их различия)

Группа	n	Средний k корреляции	Достоверность различия
Опухоли хориоидеи стадии T1-T2	27	0,947	$P_4 < 0,01$
Опухоли хориоидеи стадии T3	39	0,922	$P_4 < 0,05$
Опухоли иридоцилиарной области	24	0,916	-
Группа контроля (здоровые и больные с отсутствием опухоли)	105	0,814	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$

Можно видеть, что график распределения КА у больных с опухолями хориоидеи стадии T1-T2 значительно отличается от всех остальных, тогда как между тремя оставшимися группами различия небольшие.

При проведении корреляционного анализа во всех четырех группах обследованных выявлены сильные корреляционные взаимосвязи между всеми показателями оптической плотности. При этом степень скоррелированности показателей в группах несколько различается (Табл. 5.3).

Степень скоррелированности показателей наивысшая в группе больных ранней стадии опухоли хориоидеи и наименьшая в группе контроля, причем средние коэффициенты корреляции между этими группами достоверно различаются.

V.6. Оценка эффективности методов диагностики меланомы хориоидеи

Как уже говорилось, для четкой верификации диагнозов обследуемым проводилось всестороннее обследование с применением нескольких методов, позволяющих выявлять меланомы. Данные, позволяющие оценить эффективность этих методов, приведены в таблице 5.4.

Основными методами диагностики меланомы хориоидеи всех стадий явились в нашем исследовании офтальмоскопия и ультразвуковые методы (эхография и В-скенирование), примененные большинству больных и показавшие при этом высокую эффективность.

Тонометрия и периметрия основную информационную нагрузку не несли и использовались как вспомогательные к вышеперечисленным.

Таблица 5.4.

Эффективность методов диагностики опухолей сосудистого тракта глаза

* первое число указывает количество случаев, когда применение метода подтвердило диагноз меланомы, второе число - количество случаев, когда метод не выявил меланому.

Метод	Число больных опухолями хориои-	% выявляемости от общего числа обследованных данным ме-
-------	---------------------------------	---

	деи			тодом больных		
	стадии T1-T2	стадии T3	Всего	стадии T1-T2	стадии T3	Общий
Офтальмоскопия	19 / 7*	29 / 5	48 / 12	73	85	80
Биомикроскопия	2 / 20	16 / 4	18 / 24	9	80	43
УЗИ	22 / 2	31 / 1	53 / 3	92	97	95
Эхография	16 / 8	27 / 6	43 / 14	38	82	75
Периметрия	15 / 4	12 / 2	27 / 6	79	86	82
Тонометрия	5 / 21	2 / 11	7 / 32	19	15	18
ФАГ	7 / 2	3 / 0	10 / 2	78	100	83
Диафаноскопия	3 / 1	6 / 0	9 / 1	75	100	90

Диафаноскопия и ФАГ использовались при обследовании небольшого количества больных и применялись по показаниям; ФАГ и телеангиография - преимущественно при дифференциальной диагностике небольших по размеру опухолей стадии T1-T2 от заболеваний заднего отрезка глаза неопухолевого характера при наличии прозрачности внутриглазных сред; диафаноскопия - при дифференциальной диагностике опухолей стадии T3 в сложных и клинически неясных ситуациях. Во всех этих случаях они показали достаточно высокую эффективность.

Сравнение эффективности диагностических методов увеальных меланом, примененных в нашем исследовании, показало, что наиболее информативным и диагностически ценным из ныне существующих являются ультразвуковое исследование, В-скенирование и эхография.

Нужно отметить, что для наиболее полной и точной диагностики необходимо применение всех возможных диагностических методов в комплексе. Однако проведение скрининговых обследований с помощью описанных методов явно затруднено, так как требует наличия квалифицированных специалистов и соответствующего оборудования.

V.7. Оценка эффективности метода диагностики меланом сосудистого тракта глаза с помощью изучения пигмента ресниц

Рассмотрим теперь, какова эффективность предлагаемого нового метода для диагностики исследуемых заболеваний.

С учетом принятых значений коэффициента асимметрии, отражающего характер распределения пигмента ресниц, его значения были проанализированы у больных с неонкологической патологией органа зрения и здоровых людей, составивших контрольную группу и у больных с пигментными новообразованиями сосудистого тракта глаза различной локализации, составивших основную группу.

Результаты анализа с вычислением среднего КА в подгруппах приведены в таблице 5.5.

В контрольной группе преобладало симметричное распределение меланина - 88 человек (83,8%). Асимметрия отмечена у 17 человек (16,2%), причем несколько преобладающим явился легкий тип - 10 человек (9,5%).

Среди этих больных у 5 человек была диагностирована катаракта, у 5 чел.- отслойка сетчатки, у 5 чел. имела место сложная сочетанная патология.

Симметричное распределение меланина явилось преобладающим также в группах больных с опухолями иридоцилиарной области - 24 человека (100%) и с опухолями хориоидеи стадии T3 - 35 человек (89,8%). У 4 человек (10,2%) меланомой хориоидеи стадии T3 была отмечена асимметрия. У этих больных имели место большие, хорошо пигментированные меланомы хориоидеи с участками оранжевого пигмента, кровоизлияниями, некроза на поверхности, представляющие собой, по данным [15], наиболее злокачественную форму этого заболевания.

Таблица 5.5.

Характер распределения пигмента (коэффициент асимметрии) в исследуемых группах

Группа	Распределение пигмента в ресницах (количество человек)			Средний КА
	симметрич- ное	легкая асимметрия	выраженная асимметрия	
Опухоли хориоидеи стадии T1-T2	2 (7,4%)	8 (29,6%)	17 (63,0%)	4,88±0,62

Опухоли хориоидеи стадии Т3	35 (89,8%)	2 (5,1%)	2 (5,1%)	1,40±0,05
Опухоли хориоидеи всех стадий	37 (56,1%)	10 (15,1%)	19 (28,8%)	-
Опухоли иридоцили-арной области	24 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1,37±0,05
Группа контроля	88 (83,8%)	10 (9,5%)	7 (6,7%)	1,81±0,26

В группе больных с опухолями хориоидеи стадии Т1-Т2 преобладающим выявлено асимметричное распределение меланина - 25 человек (92,6%), причем выраженная асимметрия преобладала и имела место у 17 чел. (63%), слабая - у 8 человек (29,6%). У 2 человек (7,4%) распределение меланина было симметричным.

Таким образом, чувствительность теста для диагностики опухолей хориоидеи стадии Т1-Т2 составила:

$$Se = \frac{\text{число больных с меланомой Т1-Т2, давших положительный результат}}{\text{общее число больных меланомой Т1-Т2}} \times 100\% = \frac{25}{27} \times 100 = 92,6\%$$

Специфичность теста составила:

$$Sp = \frac{\text{число обследованных без меланомы Т1-Т2, давших отрицательный результат}}{\text{общее число обследованных без меланомы Т1-Т2}} \times 100\% = \frac{147}{168} \times 100 = 87,5\%$$

Таким образом, асимметричный тип распределения пигмента между ресницами правого и левого глаз можно считать признаком меланомы хориоидеи преимущественно начальных стадий развития и использовать его для диагностики этого заболевания.

Результат теста считается:

- положительным - при получении асимметричного типа распределения пигмента в ресницах между правым и левым глазом (КА \Rightarrow 2);
- отрицательным - при получении симметричного типа распределения пигмента ($1 < \text{КА} < 2$).

Очевидно, что отсутствие различий в КА у обследованных контрольной группы и больных меланомой хориоидеи стадии Т3 и меланомой иридоцилиарной области не дает возможности скринингового выявления этих заболеваний только на основании КА.

V.8. Комплекс нейронных сетей

Для более точной диагностики меланом хориоидеи стадии Т1-Т2, а также выявления остальных исследуемых патологий решено было применить нейронные сети.

Вначале соответственно поставленной задаче была инициализирована нейронная сеть-классификатор, который обучался различать основную и контрольную группы и имел следующие параметры: 35 нейронов, 35 входных синапсов, число тактов функционирования - 2, характеристика - 0,1. Через 4961236 тактов функционирования нейросеть перестала обучаться с величиной суммарной оценки 0,06241, при этом оставались нераспознанными 7 примеров (2 из основной и 3 из контрольной группы).

Это означало, что объединение трех групп больных с опухолями в одну основную не вполне корректно, так как при этом в один массив попадают группы, очень сильно различающиеся по ряду показателей. В контрольную группу, наоборот, выделяются больные, близкие по параметрам к двум подгруппам основной группы. Естественно, что при неудачной попытке обучения классификатора первой ступени обучение последующих сетей по этой схеме бессмысленно.

Поэтому постановка задачи и, соответственно, классификационная модель, были изменены (Рис. 5.3).

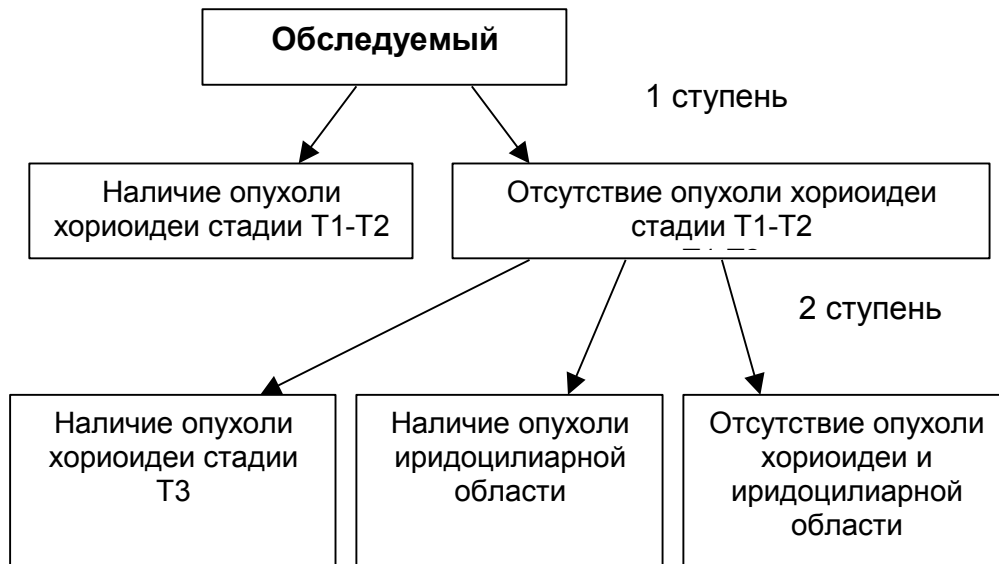


Рисунок 5.3. Скорректированная постановка задачи

По этой схеме бинарный классификатор первой ступени определяет, имеется ли у обследуемого опухоль хориоидеи стадии T1-T2. Если сеть дает отрицательный ответ, пример должен подаваться трехклассовому классификатору 2 ступени для отнесения к одной из трех оставшихся групп.

Нейросети для новой схемы имели те же параметры, что и сеть, инициализированная в первой схеме.

Стартовое обучение классификатора первой ступени проводилось на 15 примерах больных с опухолью хориоидеи T1-T2 (1 класс) и 45 примерах обследуемых с отсутствием этой патологии (по 15 примеров из каждой группы) (2 класс). Заметим, что в первый класс обучающей выборки был включен один из примеров больных меланомой T1-T2, у которого наблюдалось симметричное распределение пигмента, т.е. больной, диагноз которого не выявлялся с помощью логической интерпретации теста. Нейросеть обучилась за 534667 тактов функционирования. При тестировании примеров, не вошедших в стартовую обучающую выборку, получены следующие результаты. Все оставшиеся 12 примеров больных меланомой T1-T2 были распознаны верно, в том числе и второй больной с симметричным распределением пигмента. Из 123 оставшихся для теста примеров обследуемых без меланомы T1-T2 нейросеть распознала верно 119 и поставила диагноз меланомы T1-T2 четырем.

Малое количество примеров первого класса в тестирующей выборке не позволяет принять полученную 100-процентную чувствительность теста с нейросетью за достоверную величину, однако специфичность, рассчитанная на 123 примера 2 класса, составляет 96,7% ($119 / 123 \times 100\%$), что значительно выше, чем специфичность теста без применения нейросети (87,5%). После проверки работы нейросети все примеры тестирующей выборки были использованы для доучивания нейросети. При обучении сеть добилась правильного распознавания всех 195 примеров, т.е. обучилась полностью.

На рисунке 5.4 представлен анализ значимости входных параметров, разделенных на три группы - 11 частот для левого глаза, правого глаза и КА.

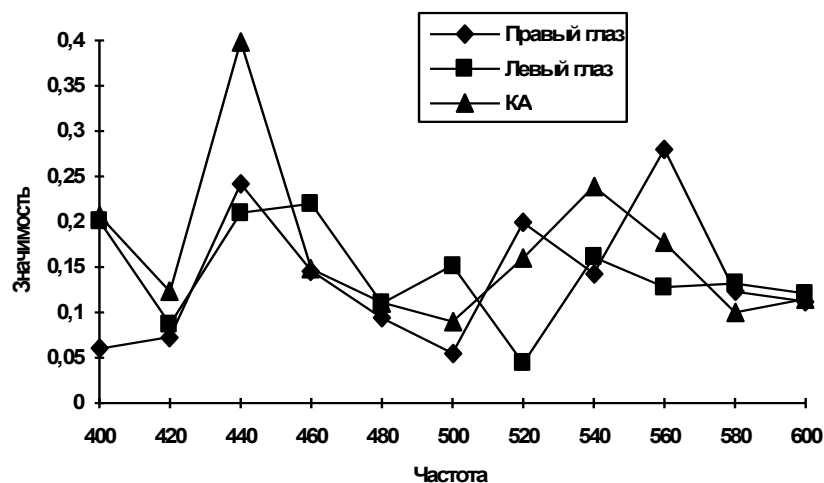


Рисунок 5.4. Значимость обучающих параметров (показателей оптической плотности для левого и правого глаза и КА) для классификатора, разделяющего больных меланомой хориоидеи стадии T1-T2 и остальных обследованных (меланомы хориоидеи стадии T3, меланомы иридоцилиарной области, контрольная группа)

Самым значимым параметром оказался КА для частоты 440 нм. На графиках прослеживается две области значимости параметров, соответствующие частотам 440 и 540 нм. По остальным частотам значимость параметров меньше. Естественно, сравнение значимости параметров для левого и правого глаза бессмысленно, однако совпадение их пиков, а также пиков значимости КА говорит, что фракции пигмента, выявляемые на частотах, соответствующих пикам, очевидно, больше остальных определяют различие в данных между обследуемыми с наличием и отсутствием меланомы стадии T1-T2.

Для проверки этого предположения был создан классификатор, аналогичный предыдущему, однако имеющий только 8 входных синапсов и 8 нейронов. Набор входных параметров был значительно сокращен. Для обучения были оставлены пол, возраст, показатели оптической плотности для левого и правого глаза и КА только на частотах 440 и 540 нм. Стартовая выборка была аналогичной предыдущей. Нейросеть обучилась за 1118723 такта. При тестировании оставшихся примеров результат был несколько хуже: из 12 примеров 1 класса уже не все, а только 11 были распознаны правильно. Неверно распознанный пример, как и следовало ожидать, имел симметричный тип распределения пигмента. Из 123 оставшихся примеров 2 класса ошибка наблюдалась уже в 8 случаях.

После этого было решено проверить, на каком минимальном количестве частот следует проводить измерения, чтобы тест с применением нейросети имел такую же чувствительность и специфичность, как и тест с 11 частотами. Оказалось, что используя, кроме 440 и 540 нм, частоты, 520 и 560 нм, новая нейросеть с 14 входными синапсами дает специфичность, большую, чем сеть, обучавшаяся на 11 частотах: из 123 примеров 2 класса ошибка наблюдалась уже только в трех случаях. Именно такой результат, скорее всего, случаен, однако совпадение его с результатом теста по 11 частотам говорит, что исходный набор параметров является избыточным. Это утверждение пока что касается только диагностики меланомы хориоидеи стадии T1-T2, проводимой с помощью классификатора 1 ступени.

Стартовое обучение классификатора 2 ступени проводилось на 19 примерах больных меланомой хориоидеи стадии T3 (1 класс), 12 примерах больных меланомой иридоцилиарной области (2 класс) и 52 примерах контрольной группы (3 класс). Обучение полностью закончилось после 673024 тактов функционирования нейросети. Результаты тестирования примеров, не вошедших в обучающую выборку, представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6.

Тестирование контрольной выборки классификатором 2 ступени

Группа	Число примеров тестирующей выборки	Число примеров, правильно распознанных нейросетью
Опухоли хориоидеи стадии T3	20	18 (90,0%)
Опухоли иридоцилиарной области	12	10 (83,3%)
Контрольная группа	53	48 (90,6%)

Успешность обучения классификатора 2 ступени и хороший результат тестирования говорит о том, что, несмотря на отсутствие достоверных различий между показателями в исследуемых группах, существуют закономерности, позволяющие нейросети не только различать примеры при обучении, но и достаточно успешно экстраполировать опыт для тестирования новых примеров.

После проведенного тестирования классификатор 2 ступени был дообучен на полной обучающей выборке, т.е. с включением в нее примеров, не вошедших в стартовую обучающую выборку.

Графики, иллюстрирующие значимость обучающих параметров для классификатора 2 ступени, представлены на рисунке 5.5.

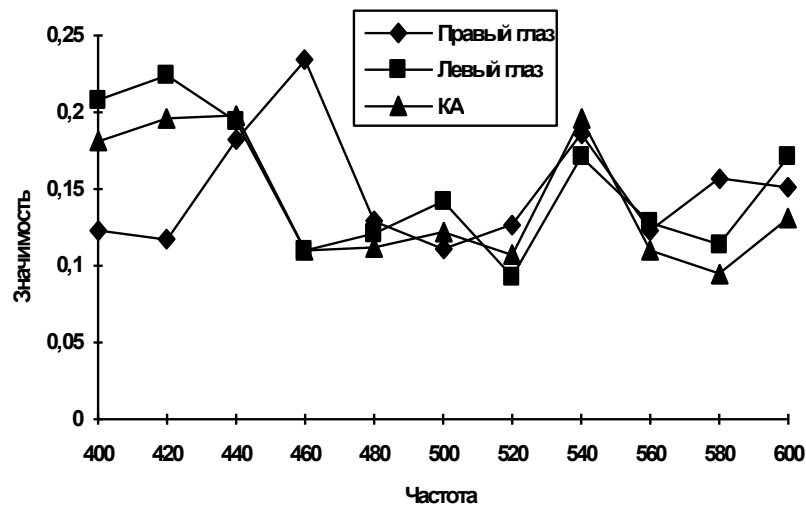


Рисунок 5.5. Значимость обучающих параметров (показателей оптической плотности для левого и правого глаза и КА) для классификатора 2 ступени, разделяющего больных меланомой хориоидеи стадии Т3, больных меланомой иридоцилиарной области и контрольную группу)

Можно видеть, что на графиках прослеживаются те же самые пики значимости параметров, что и в предыдущей подзадаче: это показатели оптической плотности и КА на частотах 440 и 540 нм. Совпадение наиболее значимых параметров в различных подзадачах подтверждает предположение о том, что исследование содержания пигмента на этих частотах является наиболее информативным для диагностики и дифференциальной диагностики злокачественных опухолей сосудистой оболочки глаза.

Созданный классификатор, использующий в качестве входных параметров 8 показателей, как и в предыдущей подзадаче, обучился за 1733290 тактов и при тестировании показал следующий результат (соответственно предыдущей нейросети): 17 из 20 (85%); 9 из 12 (75%); 45 из 53 (84,9%).

Итак, диагностическую ценность описанного метода определяют следующие преимущества:

1. Возможность использования при скрининговых обследованиях;
2. Возможность его проведения при отсутствии прозрачности внутриглазных сред и при заболеваниях заднего отрезка глаза неопухоловой этиологии, клиническая картина которых затрудняет правильный диагноз;
 - относительная быстрота и несложность выполнения;
 - высокая объективность оценки конечного результата;
 - полная безвредность и безопасность для больного, определяющая практическое отсутствие противопоказаний к применению исследования.

Применение нейронных сетей для интерпретации результатов теста дает следующие преимущества:

1. Увеличивается точность диагностики меланом хориоидеи стадии Т1-Т2;
2. Появляется возможность использования теста для скрининговой диагностики меланом стадии Т3 и меланом иридоцилиарной области;
3. Количество измерений может быть значительно уменьшено (использование только 2 частот вместо 11), что сокращает временные затраты на производство теста.

Глава VI. Моделирование лечения и прогнозирование его непосредственных результатов у больных облитерирующим тромбангиитом

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) - тяжелое воспалительное заболевание сосудов мелкого и среднего калибра, сопровождающееся тромбозом и нарушением их проходимости.

Этиология этого заболевания до настоящего времени остается неизвестной [30]. Для возникновения и развития облитерирующего тромбангиита имеют значения расстройства эндокринной [33], вегетативной [32], и иммунной [24,30,242] систем. Одним из важных факторов в этиологии заболевания является курение [59,67,321]. Развитие заболевания провоцируется переохлаждением, физическими и психическими перегрузками, травмами, инфекционными заболеваниями, местной инфекцией. Подавляющее большинство больных тромбангиитом - мужчины молодого возраста (18 - 45 лет) [67,68,257]. По данным [67], женщины составляют лишь 2% больных.

Лечение облитерирующего тромбангиита - трудная, далеко еще не решенная задача. В начальных стадиях заболевания, когда превалирует ангиоспастический компонент, обычно ограничиваются терапевтическими мероприятиями - назначением дезагрегантов, противовоспалительных и антигистаминных препаратов. Однако забо-

левание часто носит злокачественный характер и быстро приводит к ампутации конечности [199,242,321] и соответственно ранней инвалидизации больных молодого, трудоспособного возраста.

Оперативные вмешательства производятся при неэффективности терапевтического лечения и/или при исходно значительных степенях ишемии, вызванных нарушением проходимости сосудов вследствие их тромбоза (II, III и IV стадии заболевания). Применение оперативных вмешательств, практически всегда дающих положительный эффект (прямые реваскуляризирующие операции), ограничено случаями, когда процесс носит сегментарный характер [67,256], что бывает крайне редко. Основное количество выполняемых операций - не прямые реваскуляризирующие операции, которые носят паллиативный характер [256]. Их многообразие объясняется скорее не успехами ангиохирургии в данной области, а отражает взгляды различных хирургических школ на превалирование одного или другого фактора в этиопатогенезе облитерирующего тромбангиита. Так, например, для коррекции нарушений вегетативной нервной системы применяют различные виды симпатэктомии [32,67,256]; для коррекции нарушений эндокринной системы - адреналэктомию, рентгенэндоваскулярную деструкцию надпочечников [51]; для улучшения микроциркуляции и стимулирования коллатерального кровотока - остеотрепанацию [339], артериализацию венозного кровотока [68], транспозицию большого сальника [210] и т.д.

Неопределенные представления об этиопатогенезе заболевания затрудняют постановку правильного диагноза. Облитерирующий тромбангиит приходится дифференцировать с такими заболеваниями, как облитерирующий атеросклероз у лиц молодого возраста [199,272], системными коллагенозами [257], феноменом Рейно [310], диабетической ангиопатией, холодовым нейроваскулитом и т.д..

Для постановки диагноза "облитерирующий тромбангиит" мы использовали следующие характерные [198,257,321] диагностические признаки:

- появление первых симптомов заболевания у лиц моложе 45 лет;
- отсутствие источников тромбозмболии и сосудистых травм;
- отсутствие сопутствующих аутоиммунных заболеваний и сахарного диабета.
- нормальные и субнормальные цифры липидного обмена;
- первичное поражение артерий дистальнее коленного и/или локтевого суставов с характерной ангиографической картиной;
- восходящий тип поражения сосудов;
- табакокурение;

VI.1. Характеристика обследованных больных

В 1990 - 1994 гг. в отделении хирургии сосудов Краевой Клинической Больницы 1 г.Красноярска под наблюдением находилось 130 больных облитерирующим тромбангиитом в возрасте от 21 до 53 лет (средний возраст $37,2 \pm 0,5$ лет). Из них мужчин 129 (99,2%), женщин - 1 (0,8%). Большинство больных (79,2%) страдали облитерирующим тромбангиитом более 24 месяцев. 115 (88,5%) больных ранее проходили курс терапевтического лечения, 30 (23,2%) ранее оперированы по поводу этого заболевания. К моменту исследования 42 больных были инвалидами. Таким образом, контингент больных является типичным для данного заболевания.

Все больные до лечения предъявляли жалобы на боли в нижних конечностях различной интенсивности, возникающие в покое и/или при ходьбе. У 37 больных (28,5%) наблюдалась 3 степень ишемии [67], у 60 (46,2%) - 4 степень ишемии. У 17 больных (13,1%) поражение носило мультифокальный характер с локализацией процесса в сосудах не только нижних, но и верхних конечностей. Течение заболевания осложнилось флебитом у 26 (13,1%) больных. При клиническом исследовании у 51 (39,2%) больных выявлены сопутствующие заболевания: язвенная болезнь - 9 (6,9%), эрозивный гастродуоденит - 33 (25,4%), лекарственная непереносимость - 19 (14,6%), артериальная гипертензия - 8 (6,2%). Все больные были курильщиками.

При исследовании больных использовали рентгенконтрастную ангиографию, ультразвуковое дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием кровотока, доплерографию, фиброгастроскопию, электрокардиографию, клинический, биохимический и иммунологический анализы крови. При анализе ангиограмм поражение большеберцовых артерий выявлено у 115 (88,5%) больных, подколенной и берцовых артерий у 40 (30,8%) больных. По результатам дуплексного сканирования и доплерографии средние величины объемной скорости кровотока и периферического сопротивления подколенной артерии при ее проходимости составили $253,11 \pm 49,7$ мл/мин и $0,85 \pm 0,08$ соответственно. При иммунологическом и биохимическом исследовании крови у 48 (36,9%) больных выявлены признаки вторичного иммунодефицита, у 46 (35,4%) - гипернадреналемии.

Курс консервативной терапии, включающий в себя дезагреганты, ангиопротекторы, флеботоники, противовоспалительные и антигистаминные препараты, проводили всем больным вне зависимости от тяжести заболевания. Монотерапию вазопростаном проводили больным с 3 и 4 степенями ишемии (8 человек, 6,2%). Иммунокоррекцию проводили по показаниям у 23 (17,6%) больных в зависимости от типа расстройства иммунной системы.

Оперативные вмешательства произведены у 80 (61,5%) больных. 26 (20,0%) больным была произведена люмбальная поясничная симпатэктомия, из них двусторонняя - 5 (3,9%). Операции проводились под эндотрахеальным наркозом из ретроперитонеального доступа, резецировали 3 и 4 поясничные ганглии. 46 (35,4%) больным с высокими цифрами катехоламинов в суточной моче и крови производили рентгенэндоваскулярную деструкцию надпочечников [51]. После пункции и катетеризации бедренной вены и установки катетера в центральной надпочечниковой вене гидродинамически разрушался надпочечник, далее эмболизировали надпочечниковую вену спиралью Гиантурко. Деструкция считалась удавшейся при появлении болевого симптома в поясничной области с иррадиацией в подреберье, тахикардии, гипотонии, тошноты, гипергидроза, тремора. Подобные явления наблюдались в первые двое суток, далее купировались самостоятельно.

При нормальных цифрах катехоламинов, ранее произведенной симпатэктомии и при проходимости подвздошной артерии на стороне поражения 9 (6,9%) больным производилась реваскуляризирующая остеотрепанация (РОТ) [339]. Создавали в сумме 15 - 17 трепанационных отверстий на бедренную, большеберцовую и пяточные кости.

При неэффективности комплексного лечения и прогрессировании ишемии 2 (1,5%) больным была произведена ампутация бедра, 5 (3,9%) - ампутация голени.

Учитывались только непосредственные результаты (на момент выписки больного из клиники). Результат оценивался как:

- "хороший" - при увеличении безболевого расстояния в 2 и более раза у больных со 2 степенью ишемии, у больных с 3 степенью ишемии - при купировании болей в покое, у больных с 4 степенью ишемии - при регрессе язвенно-некротических изменений и купировании болей в покое.
- "удовлетворительный" - при незначительном увеличении безболевого расстояния у больных со 2 степенью ишемии, при снижении интенсивности болей в покое у больных с 3 и 4 степенями ишемии.
- "неудовлетворительный" - при переходе ишемии в последующий класс или при невозможности сохранения конечности.

Всем больным было проведено комплексное лечение, включающее в себя оперативные и/или терапевтические методы. Исходили из следующей тактики:

- больным с ишемией 2 степени и симптомами перемежающейся хромоты более 200 метров назначали только курс консервативной терапии. Если перемежающаяся хромота составляла менее 200 метров, больным предлагали люмбальную симпатэктомию или РОТ, реже рентгенэндоваскулярную деструкцию надпочечников.
- больным с ишемией 3 степени и высокими цифрами катехоламинов выполняли рентгенэндоваскулярную деструкцию надпочечников. В остальных случаях - РОТ, люмбальную симпатэктомию или монотерапию вазопростаном;
- больным с ишемией 4 степени выполняли рентгенэндоваскулярную деструкцию надпочечников и/или РОТ. При прогрессировании ишемии - ампутацию голени или бедра в зависимости от локализации процесса;
- всем больным вне зависимости от тяжести поражения проводили курс терапии дезагрегантами, больным с явлениями вторичного иммунодефицита - иммунокоррекцию.

У больных со 2 степенью ишемии (26 больных) удалось достигнуть хороших результатов в 20 (74,1%) случаях. Неудовлетворительных результатов не было. В большинстве случаев оперативные вмешательства (РОТ или люмбальная симпатэктомия) были эффективны - удалось увеличить безболевое расстояние в 2 и более раз.

У больных с 3 степенью ишемии при использовании моновидной терапии препаратом вазопростан (8 больных) удалось добиться удовлетворительных результатов в 6 случаях. Применение рентгенэндоваскулярной деструкции надпочечников (15 больных) у 13 больных позволило перевести ишемию во 2 стадию и/или значительно снизить интенсивность болей в покое. Результаты рентгенэндоваскулярной деструкции надпочечников коррелировали с выраженностью болевого синдрома. Не удалось достигнуть положительного эффекта (хороших и удовлетворительных результатов) у 2 больных с интенсивными болями, требующими назначения наркотических анальгетиков и с явлениями ортостатического отека нижних конечностей. Люмбальная симпатэктомия (12 больных) была эффективна у 9.

У 13 больных с обширными язвенно-некротическими изменениями стоп (в ряде случаев и голени), выраженным болевым синдромом только в 6 случаях удалось достигнуть положительного эффекта, всем им была проведена рентгенэндоваскулярная деструкция надпочечников. РОТ была проведена у 4 больных (эффективна у 1), люмбальная симпатэктомия у 2 больных (не эффективна во всех случаях). Не удалось сохранить конечность у 5 (30%) больных данной группы.

У 47 больных с умеренными язвенно-некротическими изменениями пальцев стоп эффект от проведенного комплексного лечения был более выражен: хорошие и удовлетворительные результаты были получены у 32 больных. Наиболее эффективным оказалось применение рентгенэндоваскулярной деструкции надпочечников - хорошие результаты были достигнуты у 22 из 26 больных. У 8 больных, которым была произведена люмбальная симпатэктомия или РОТ, удалось добиться регресса имеющихся трофических расстройств и снизить интенсивность или полностью купировать боли в покое в 2 и 3 случаях соответственно.

VI.2. Обучающие параметры и ответы

На каждого больного, находившегося под наблюдением, заполнялась анкета, состоящая из 3 логических разделов.

Первый раздел (104 пункта) включает вопросы, касающиеся анамнеза жизни и данного заболевания, сопутствующих заболеваний, состояние органов и систем, подробное описание имеющегося у больного тромбангита с характеристикой состояния сосудов конечностей, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, характеристику проводившегося ранее лечения. Другими словами, этот раздел отражает исходный статус больного на момент его поступления в хирургическое отделение.

Второй раздел (11 пунктов) характеризует проведенное в стационаре лечение (консервативное и/или оперативное). В этот раздел включена малая ампутация (пальцев стопы или части стопы).

Третий раздел (4 пункта) содержит сведения о непосредственных исходах проведенного лечения. Заметим, что в этот раздел включена большая ампутация (пораженной конечности), являющаяся неблагоприятным исходом заболевания.

Ниже приводится полный список исследуемых параметров у больных. Многие параметры представляют собой альтернативный выбор из двух вариантов (помечены *). В других случаях дается расшифровка всех вариантов.

Раздел 1. Исходный статус.

1. Пол (0 - женский, 1 - мужской)
2. Возраст
3. Вес
4. Рост
5. Время появления первых жалоб (в мес. до поступления)
6. Наблюдающееся ухудшение (в мес. до поступления)
7. Перемежающаяся хромота (м)
8. Переохлаждение в анамнезе*
9. Функциональный класс стенокардии (0- если нет)
10. Стадия гипертонической болезни (0- если нет)
11. Нарушения сердечного ритма*
12. Количество инфарктов миокарда
13. Остеохондроз шейный*
14. Остеохондроз поясничный*
15. Сахарный диабет*
16. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки*
17. Эрозивный гастродуоденит*
18. Заболевания печени*
19. Панкреатит*
20. Гиперчувствительность замедленного типа*
21. Гиперчувствительность немедленного типа*
22. Флебит, флеботромбоз в анамнезе
 - 0 - нет,
 - 1 - верхних конечностей,
 - 2 - нижних конечностей,
 - 3 - верхних и нижних конечностей
23. Транзиторные ишемические атаки*
24. Острая недостаточность мозгового кровообращения*
25. Поражения верхних конечностей (0 - нет, 1 - II, 2 - III, 3 - IV)
26. Флебит верхних конечностей*
27. Поражения контралатерального АБ верхних конечностей*
28. Поражения нижних конечностей
 - (0 - нет, 1 - II, 2 - III, 3 - IV(п), 4 - IV(с))
29. Флебит нижних конечностей*
30. Поражения контралатерального АБ нижних конечностей*
31. Окклюзия артериальной дуги ладони*
32. Окклюзия артерий предплечья*
33. Окклюзия плечевой артерии*
34. Окклюзия артериальной дуги стопы*

35. Окклюзия артерий голени
(0 - не поражены, 1 - поражена одна, 2 - поражены обе)
36. Окклюзия ТПС*
37. Окклюзия подколенной артерии*
38. Окклюзия поверхностной бедренной артерии
(0 - нет, 1 - в устье, 2 - на протяжении)
39. Окклюзия подвздошной артерии*
40. Давление крови в плечевой артерии (мм. рт. ст.)
41. Давление крови в лучевой артерии (мм. рт. ст.)
42. Давление крови в подколенной артерии (мм. рт. ст.)
43. Давление крови в задне-берцовой артерии (мм. рт. ст.)
44. Давление крови в передне-берцовой артерии (мм. рт. ст.)
45. Индекс сопротивления задне-берцовой артерии
46. Индекс сопротивления передне-берцовой артерии
47. Объемная скорость кровотока подколенной артерии
48. Систолическая скорость кровотока в подколенной артерии
49. Диастолическая скорость кровотока в подколенной артерии
50. Индекс сопротивления подколенной артерии
51. Частота сердечных сокращений
52. Данные фиброгастроскопии (ФГС)
0 - патологии нет,
1 - гастродуоденит вне обострения,
2 - гастродуоденит в стадии обострения,
3 - эрозивный гастродуоденит,
4 - язва желудка,
5 - язва двенадцатиперстной кишки,
6 - рубцово-язвенная деформация)
53. Гипертрофия левого желудочка*
54. Метаболические нарушения миокарда*
55. Гемоглобин (г/л)
56. СОЭ (мм/ч)
57. Эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)
58. Тромбоциты ($\times 10^6$ /л)
59. Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)
60. Юные (%)
61. Палочкоядерные (%)
62. Сегментоядерные (%)
63. Моноциты (%)
64. Эозинофилы (%)
65. Базофилы (%)
66. С-реактивный белок
67. Калий (ммоль/л)
68. Холестерин (ммоль/л)
69. Натрий (ммоль/л)
70. Белок (г/л)
71. Протромбиновый индекс (%)
72. Время свертывания крови
73. Фибриноген (г/л)
74. Лимфоциты (%)
75. Лимфоциты (абс.)
76. Т-лимфоциты (%)
77. Т-лимфоциты (абс.)
78. Т-хелперы (%)
79. Т-супрессоры (%)
80. Соотношение Т-хелперы (%) / Т-супрессоры (%)
81. Иммуноглобулин А (IgA)
82. Иммуноглобулин М (IgM)
83. Иммуноглобулин G (IgG)

84. Иммуноглобулин Е (IgE)
85. Циркулирующие иммунные комплексы
86. Адреналин крови
87. Адреналин мочи
88. Норадреналин крови
89. Норадреналин мочи
90. Дофамин крови
91. 17-кортикостероиды мочи
92. Консервативная терапия в анамнезе*
93. Назначение вазопростана в анамнезе*
94. Плазмоферез, иммунопротекторы в анамнезе*
95. Пульстерапия в анамнезе*
96. Симпатэктомия в анамнезе (0 - нет, 1 - односторонняя, 2 - двухсторонняя)
97. Деструкция надпочечников в анамнезе (0 - нет, 1 - односторонняя, 2 - двухсторонняя)
98. Эмболизация надпочечников в анамнезе (0 - нет, 1 - односторонняя, 2 - двухсторонняя)
99. Компактотомия или РОТ в анамнезе*
100. Ревизия в анамнезе*
101. Ампутация в анамнезе (0 - нет, 1 - пальцев верхней конечности, 2 - пальцев нижней конечности, 3 - голени, 4 - бедра)
102. Реконструктивная операция в анамнезе*
103. Операции на контралатеральной конечности в анамнезе*
104. Улучшение в анамнезе (0 - нет, 1 - временное, 2 - стойкое)
105. Анестезиологический риск

Раздел 2. Проводимое лечение в клинике.

1. Вазопростан*
2. Плазмоферез, иммунопротекторы*
3. Пульстерапия*
4. Симпатэктомия (1- нет, 2- односторонняя, 3- двухсторонняя)
5. Деструкция надпочечников
(1- нет, 2- односторонняя, 3- двухсторонняя)
6. Эмболизация надпочечников
(1- нет, 2- односторонняя, 3- двухсторонняя)
7. Компактотомия или РОТ*
8. Ревизия*
9. Малая ампутация*
10. Реконструктивная операция*
11. Некрэктомия*

Раздел 3. Непосредственные исходы лечения.

1. Ишемия конечностей (1 - Регресс, 2 - Без изменений, 3 - Прогресс)
2. Положительная динамика трофических расстройств*
3. Исчезновение болей в покое*
4. Большая ампутация (пораженной конечности) *

VI.3. Постановка задачи

Существующие методы терапевтического и оперативного лечения облитерирующего тромбангиита часто малоэффективны и процент выполняемых ампутаций остается высоким [242,257,321]. Перед врачом стоит задача подобрать оптимальное сочетание методов лечения, действующих на ведущие звенья патогенеза у конкретного больного. Целью проводимого исследования стало создание самообучающейся нейросетевой экспертной системы, позволяющей прогнозировать непосредственные исходы заболевания и выбирать оптимальное сочетание терапевтических и хирургических воздействий. Соответственно этому экспертная система подразделяется на два функциональных блока, каждый из которых решает свой круг задач.

Один блок (блок "И" - исходы) прогнозирует непосредственные исходы заболевания, который зависит от двух групп параметров. Первая группа - исходный статус больного, фиксированные параметры, отражающие состояние больного на момент поступления в клинику, а также данные анамнеза. Однако исход заболевания зависит не только от исходных параметров, но и от проводимого в клинике лечения. Поэтому вторая группа пара-

метров, необходимая для прогноза - примененные методы лечения. Параметры этой группы неизвестны при поступлении, на этот момент их можно только предполагать. Однако при обучении нейросети используются уже пролеченные больные с известным набором терапевтических и хирургических воздействий. Обучив нейросети прогнозировать исходы тромбангиита в зависимости от исходного статуса и проведенного лечения, можно моделировать результат, оставляя неизменными фиксированные параметры и подстраивая предполагаемые методы лечения.

Другой блок экспертной системы обучается прямому выбору наиболее оптимальных методов лечения (блок "Л"), используя только первый, фиксированный набор параметров. Однако в такой постановке задачи есть одно узкое место. Во-первых, некоторым больным с незначительными степенями ишемии назначается лечение, направленное на стабилизацию процесса, а не на получение "благоприятного" исхода. Этим больным назначается только стандартное консервативное лечение, и нет смысла использовать экспертную систему для его оптимизации. Во-вторых, у некоторых больных, несмотря на применяемые методы лечения, не удается добиться благоприятного исхода заболевания. Причина может быть заключена как в тяжелом и запущенном заболевании, так и в неверно выбранной тактике лечения.

Если включить больных из таких групп в обучающую выборку, мы будем либо некорректно ставить задачу (если больному назначается только стабилизирующая терапия или если причина неблагоприятного исхода в самом больном), либо закладывать в нейросеть ошибочную тактику. Поэтому нейросети блока "Л" логично обучать только на примерах больных, которым, помимо стабилизирующей, назначалась другая терапия и лечение которых закончилось успешно.

Однако как разделить исходно "трудных" больных, и тех, кому следовало бы скорректировать лечение? Для этого прежде всего все обследованные больные, которым назначалось не только стабилизирующее лечение, были разделены на две группы - с благоприятным и неблагоприятным исходом. В основу такого деления были положены критерии, базирующиеся на трех показателях состояния больного, определяющихся после лечения:

- положительная динамика ишемии пораженной конечности;
- положительная динамика трофических расстройств;
- исчезновение болей в покое.

Больной считался "благоприятным" при наличии хотя бы одного из трех перечисленных эффектов лечения.

Из 130 обследованных больных 15-и назначалась только стабилизирующая терапия, поэтому они были сразу исключены из обучающей выборки для нейросетей блока "Л". 33 больных попали в группу "трудных". Истории болезней этих больных подверглись тщательному ретроспективному анализу для выяснения наиболее вероятных причин неуспешного лечения. В результате был сделан вывод, что 21 случай из 33 представляют собой изначально трудные, запущенные случаи заболевания, лечение которых вследствие этого было малоэффективным. Эти примеры были также исключены из обучающей выборки для нейросетей блока "Л".

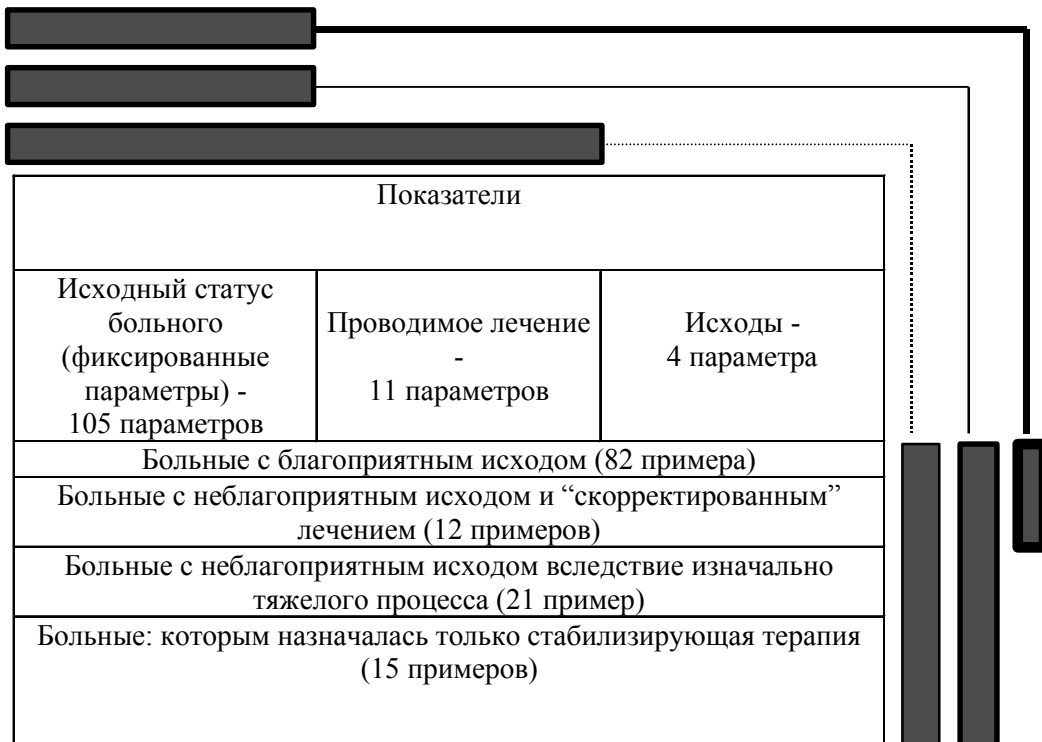


Рисунок 6.1. Схема разбивки обучающей выборки по группам параметров и примеров и использования этих групп для обучения нейросетей двух функциональных блоков экспертной системы:

Пунктирная линия - блок "И", прогнозирующий исходы заболевания, (третью группу параметров) на основании 1 и 2 группы параметров (исходный статус и предполагаемое лечение). Нейросети обучаются на всех примерах.

Тонкая сплошная линия - Фильтрующая нейросеть блока "Л", определяющая, будет ли эффективно лечение данного больного на основании только фиксированного набора параметров (исходного статуса). Обучается на всех примерах, разделенных на 2 класса.

Толстая сплошная линия - Основные нейросети блока "Л", вычисляющие вторую группу параметров (лечение) на основании первой (исходный статус). Обучаются только на примерах больных с успешным результатом лечения

В отношении оставшихся 12 больных было сделано заключение, что тактика их лечения либо не являлась оптимальной, либо больные отказывались от предложенного лечения. Анализ динамики состояния этих больных и проводимого лечения с учетом неблагоприятного результата позволил экспертам определить предполагаемую схему лечения в отношении каждого из этих больных, обеспечивающую максимальную вероятность благоприятного исхода.

Заметим, что до сих пор при постановке задач мы исходили из заранее известных ответов, получаемых "объективным" образом (фиксация осложнений, подтверждение диагноза). В данном случае наблюдается включение в задачу предполагаемых ответов, отражающих "субъективный" опыт специалистов.

Таким образом, в обучающей выборке для нейросетей блока "Л", определяющих оптимальную стратегию лечения, остались 94 примера, включающие 12 примеров со "скорректированным" лечением. Однако эти нейросети не обучаются на примерах больных, которым назначается стабилизирующая терапия, а также трудных случаев, поэтому для получения корректного ответа при подаче этим нейросетям примера нужно иметь достаточно высокую вероятность того, что этому больному будет назначено лечение и благоприятный исход у него вообще возможен. Поэтому в экспертном блоке "Л" предусматривается дополнительная нейросеть-фильтр, обучающаяся различать больных двух групп: в первой находятся больные с назначенной стабилизирующей терапией и "трудные" больные; во второй - все остальные.

На рисунке 6.1 изображена схема обучающей выборки с разбивкой по группам параметров и примеров, и указано, какая часть выборки используется для обучения нейросетей каждого функционального блока экспертной системы.

На рисунке 6.2 представлена схема работы экспертной системы.

Следует более подробно остановиться на ампутации пораженной конечности. При прогнозировании большой ампутации как вероятного исхода заболевания, прогнозирование остальных исходов заболевания (динамика ишемии, динамика трофических расстройств, исчезновение болей) становится некорректным.

С учетом поставленной задачи были сформированы подгруппы примеров больных для обучения нейронных сетей. Для решения подзадач блока "И" примеры были сгруппированы по классам четырьмя способами (Таб. 6.1), для решения подзадач блока "Л" - 11 способами (Таб. 6.2).



Рисунок 6.2. Схема функционирования экспертной системы согласно поставленной задаче

Таблица 6.1.

Подзадачи 1 блока ("И") экспертной системы, соответствующие им классы и количества примеров каждого класса

Подзадача	Классы	Число примеров
1. Прогнозирование динамики ишемии	1. Уменьшение ишемии	85
	2. Без изменений	38
	3. Усиление ишемии	7
2. Прогнозирование динамики трофических расстройств	1. Динамики нет	50
	2. Уменьшение трофических расстройств	80
3. Прогнозирования исчезновения болей в покое	1. Боли остались	57
	2. Боли исчезли	73
4. Ампутация	1. Не производилась	123
	2. Производилась	7

Таблица 6.2

Подзадачи 2 блока экспертной системы, соответствующие им классы и число примеров каждого класса

Подзадача	Классы	Число примеров
Прогнозирование возможности успешного лечения ("фильтру-	1. Больные с неблагоприятным исходом после лечения	

ющая” нейросеть)	2. Больные с благоприятным исходом и больные со смоделированным лечением	24
		106
1. Назначение вазопростана	1. Не назначать	122
	2. Назначать	8
2. Плазмаферез, иммунопротекторы	1. Не назначать	111
	2. Назначать	19
3. Пульстерапия	1. Не проводить	126
	2. Проводить	4
4. Симпатэктомия	1. Не проводить	104
	2. Односторонняя	21
	3. Двухсторонняя	5
5. Деструкция надпочечников	1. Не проводить	84
	2. Односторонняя	25
	3. Двухсторонняя	21
6. Эмболизация надпочечников	1. Не проводить	82
	2. Односторонняя	41
	3. Двухсторонняя	7
7. Компактотомия или РОТ	1. Не проводить	120
	2. Проводить	10
8. Ревизия	1. Не проводить	127
	2. Проводить	3
9. Ампутация	1. Не проводить	125
	2. Проводить	5
10. Реконструктивная операция	1. Не проводить	126
	2. Проводить	4
11. Некрэктомия	1. Не проводить	125
	2. Проводить	5

VI.4. Статистическая обработка данных в исследуемых подгруппах

Проведенная статистическая обработка выявила лишь небольшое количество достоверных различий в изучаемых подгруппах.

В группе больных, которым назначалась иммунотерапия (плазмаферез, иммунопротекторы) достоверно ($P<0,01$) снижено количество лимфоцитов Т-хелперов в периферической крови. У больных, которым производили симпатэктомию, длительность последнего ухудшения состояния (до момента поступления в клинику) достоверно ниже ($P<0,05$), чем у больных, которым такое лечение не назначали. В этих же подгруппах наблюдается достоверная разница в количестве тромбоцитов и эозинофильных лейкоцитов в периферической крови (в обоих случаях $P<0,05$).

В группе больных с произведенной деструкцией надпочечников длительность последнего ухудшения состояния достоверно ниже ($P<0,05$). В этой же группе достоверно снижена ($P<0,01$) дистанция, которую способен пройти больной до появления боли (перемежающаяся хромота). Кроме того, у этих больных повышено количество тромбоцитов ($P<0,05$). Похожие закономерности прослеживаются и в группе с произведенной эмболизацией надпочечников (меньше длительность последнего ухудшения, $P<0,05$; снижена дистанция, которую способен пройти больной до появления боли, $P<0,01$). Кроме того, у больных этой группы наблюдается достоверное увеличение количества лейкоцитов в периферической крови ($P<0,05$).

Следует отметить, что различия наблюдаются по параметрам, исследуемым до, а не после назначенного лечения, следовательно, в какой-то степени характеризуют исходно различное состояние больных, а не изменения, произошедшие после лечения. Конечно, небольшое количество достоверных различий между показателями во многом объясняется малым числом единиц наблюдения в некоторых группах.

Корреляционный анализ также не выявил достаточно сильных взаимосвязей как между параметрами внутри исследуемых подгрупп, так и между обучающими показателями и ответами.

VI.5. Создание и обучение нейронных сетей

Согласно поставленным задачам были инициализированы 32 нейронные сети, по две на каждую задачу. В каждой паре одна из нейросетей копировала стартовую синаптическую карту другой для последующего сравнения. Одна сеть имела характеристику 0,1, другая - 0,8. Все нейросети имели по 35 нейронов, каждый входной сигнал подавался на все нейроны (плотность 35).

Во многих подзадачах имеется довольно сильно различающиеся количества примеров в классах. Поэтому веса классов с небольшим количеством примеров были увеличены таким образом, чтобы произведение веса одного класса на количество примеров в нем было приблизительно равно произведению веса другого класса на соответствующее число примеров. Кроме того, в данном исследовании был применен метод изменения весов отдельных примеров. Это касалось тех больных, которым были произведены ампутации. Повышение весов этих примеров дополнительно выделяет их из общей группы, завышая их оценку и увеличивая требования к нейросети по их распознаванию. Общий вес примера при этом равен произведению его индивидуального веса на вес класса, к которому пример относится. Для примеров больных с ампутациями общий вес примеров в некоторых задачах достигал 50, т.е. был в 50 раз больше весов основной массы примеров в другом классе (где вес класса и веса примеров были равны единице).

Все нейросети имели время отклика, равное 3 тактам функционирования.

Полное время обучения нейросетей составило от 52822 до 1274114 тактов функционирования. Быстрее всех обучились сети, определяющие в качестве исхода ампутацию, медленнее всех - сети, отвечающие за рекомендацию деструкции надпочечников.

VI.6. Анализ значимости обучающих параметров

Для каждой из обученных нейронных сетей был проведен анализ значимости обучающих параметров. Ниже представлен список пяти наиболее значимых параметров для каждого вида нейросетей.

1. Нейросети-"фильтры": время появления первых жалоб, переохлаждение в анамнезе, поражения нижних конечностей, перемежающаяся хромота, назначение вазопростана в анамнезе;
2. Нейросети, рекомендующие назначение вазопростана: время появления первых жалоб, шейный остеохондроз, окклюзия подколенной артерии, окклюзия передне-берцовой артерии, протромбиновый индекс;
3. Нейросети, рекомендующие назначение иммунопротекторов: переохлаждение в анамнезе, заболевания печени, количество лейкоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, симпатэктомия в анамнезе;
4. Нейросети, рекомендующие назначение пульстерапии: время появления первых жалоб, длительность наблюдающегося ухудшения, флебит нижних конечностей, заболевания печени, нарушения сердечного ритма;
5. Нейросети, рекомендующие симпатэктомию: переохлаждение в анамнезе, деструкция надпочечников в анамнезе, улучшение в анамнезе, гемоглобин, шейный остеохондроз
6. Нейросети, рекомендующие деструкцию надпочечников: длительность наблюдающегося ухудшения, переохлаждение в анамнезе, поражение нижних конечностей, деструкция надпочечников в анамнезе, количество тромбоцитов в крови;
7. Нейросети, рекомендующие эмболизацию надпочечников: возраст, стадия гипертонической болезни, поражения нижних конечностей, деструкция надпочечников в анамнезе, количество тромбоцитов в крови
8. Нейросети, рекомендующие компактотомию или РОТ: наличие гастродуоденита, флебит нижних конечностей, улучшение в анамнезе, перемежающаяся хромота, относительное количество лимфоцитов в крови;
9. Нейросети, рекомендующие ревизию: время появления первых жалоб, поражения нижних конечностей, количество эритроцитов крови, ревизия в анамнезе, переохлаждение в анамнезе;
10. Нейросети, рекомендующие ампутацию: поражение нижних конечностей, поражение верхних конечностей, деструкция надпочечников в анамнезе, окклюзия артерий голени, ампутация в анамнезе;
11. Нейросети, рекомендующие реконструктивную операцию: время появления первых жалоб, флебит нижних конечностей, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, заболевания печени;
12. Нейросети, рекомендующие некрэктомию: улучшение в анамнезе, перемежающаяся хромота, фибриноген, заболевания печени, поражения нижних конечностей.
13. Нейросети, прогнозирующие динамику ишемии конечностей: длительность наблюдающегося ухудшения, поражения нижних конечностей, деструкция надпочечников в анамнезе, РОТ в анамнезе, абсолютное количество лимфоцитов;
14. Нейросети, прогнозирующие динамику трофических расстройств: переохлаждение в анамнезе, деструкция надпочечников в анамнезе, эмболизация надпочечников в анамнезе, назначение вазопростана в анамнезе, частота сердечных сокращений;

15. Нейросети, прогнозирующие исчезновение болей в покое: время появления первых жалоб, длительность наблюдающегося ухудшения, деструкция надпочечников в анамнезе, эмболизация надпочечников в анамнезе, абсолютное количество лимфоцитов;
16. Нейросети, прогнозирующие ампутацию как исход лечения: переохлаждение в анамнезе, поражение нижних конечностей, поражение верхних конечностей, деструкция надпочечников в анамнезе, панкреатит.

Как можно видеть, многие параметры попадают в первую пятерку по значимости (из более чем сотни) одновременно для нескольких нейронных сетей. Так, время появления первых жалоб (приблизительно отражающее длительность заболевания) попало в список у 6 нейросетей, переохлаждение в анамнезе - у 7, поражение нижних конечностей - у 8, длительность наблюдающегося ухудшения и заболевания печени - у 4, перемежающаяся хромота, флебит нижних конечностей и улучшения в анамнезе - у 3 нейросетей. С учетом того, что все сети обучались совершенно независимо друг от друга (значимость параметров для одной сети никак не влияет на значимость параметров для других сетей) решению различных задач, можно думать о том, что перечисленные параметры являются важными для оценки течения заболевания в целом и во многом определяют стратегию лечения и прогноз состояния пациента.

Подавляющее большинство параметров, попавших в списки - качественные признаки, отражающие анамнез, течение и тяжесть заболевания, состояние больного. В списки практически не попали, за редкими исключениями, данные лабораторных анализов, более подверженные случайным колебаниям. Поэтому, логично, что при обучении и принятии решений нейросети опираются на стабильные данные, фиксирующие существенные характеристики и изменения состояния больных.

VI.7. Минимизация набора входных параметров

Проведенный анализ значимости параметров и эксперименты с моделированием ответа нейросетей однозначно показали избыточность первоначально заданного набора параметров. Действительно, блок параметров, отражающий анамнез заболевания и сопутствующие патологии, является намного более значимым практически для всех обученных нейросетей, по сравнению с блоком лабораторных показателей. Это не означает, что данные лабораторных параметров вовсе не нужны для работы нейросетей, однако дает возможность провести эксперименты по минимизации исходного набора параметров.

Важно отметить, что минимизацию параметров до предела имеет смысл проводить только в исследовательских целях. Во-первых, если в экспертной системе работают несколько нейросетей, каждая определит свой собственный минимальный набор параметров - вероятность того, что он будет одинаков для всех нейросетей, уменьшается с увеличением количества нейросетей и увеличением количества параметров. Во-вторых, небольшая избыточность параметров важна для возможности подучивания нейросетей. Действительно, если сеть обучена на минимально возможном количестве параметров и при дальнейшем доучивании ей попадается пример, не вписывающийся в предыдущий опыт, имеющегося количества синапсов может не хватить для доучивания.

Однако для иллюстрации избыточности набора параметров в нашей задаче мы провели автоматическую предельную минимизацию параметров для всех нейронных сетей, обучавшихся с характеристикой 0,8. Полученные после автоматической минимизации данные об исключенных параметрах подтверждают предположение о большей значимости данных анамнеза и течения тромбангиита по сравнению с данными лабораторных и функциональных методов исследования. Значимые параметры группируются в логические блоки.

В первом блоке данных, важных практически для всех нейросетей, находятся такие параметры, как время появления первых жалоб, длительность наблюдающегося ухудшения, наличие в анамнезе улучшений состояния, а также переохлаждений.

Следующий важный блок данных - сопутствующие заболевания, наиболее важными из которых для нейросетей являются заболевания печени, эрозивный дуоденит, панкреатит и шейный остеохондроз.

Третий блок - показатели, характеризующие заболевание на момент обследования (локализация и тяжесть поражений). Как видно из диаграммы, степень поражения нижних конечностей является одним из наиважнейших параметров. Существенную значимость имеют поражение контралатерального АВ верхних конечностей, флебит нижних конечностей, окклюзия подколенной артерии и артерий голени.

Четвертый важный блок данных - проводившееся в анамнезе лечение, наиболее значимым из которого нейросети посчитали деструкцию надпочечников (11 нейросетей оставили этот параметр и только 5 - исключили). Важными в этом блоке оказались консервативная терапия, показывающая, в конечном итоге, лечился ли вообще до этого времени больной; пульстерапия, симпатэктомия, эмболизация надпочечников. Практически незначимыми оказались проведенные в анамнезе реконструктивные операции и операции на контралатеральной конечности.

Пятый блок данных - параметры, отражающие иммунологический статус больного. По сравнению с вышеперечисленными блоками эти параметры обладают меньшей значимостью, однако факт, что из всего списка лабораторных показателей нейросети выделили именно иммунологические данные, указывает, что их учет играет

достаточно важную роль при принятии некоторых решений о лечении и прогнозе исхода, что согласуется с данными [106]. Характерно, например, что из четырех видов иммуноглобулинов нейросети оставили действительно самые важные - IgG и IgM, наиболее активно участвующие в иммунологических реакциях.

Из других лабораторных параметров можно выделить, пожалуй, только количество эритроцитов - показатель, оставленный пятью нейросетями.

Наконец, последний блок данных, важный только для нейросетей, прогнозирующих непосредственные исходы заболевания, - лечение проведенное в клинике.

Таким образом, минимизация данных позволяет отказаться от использования довольно большого числа параметров при определении оптимальной стратегии лечения больных тромбангиитом и прогнозировании его непосредственных исходов. Во-первых, это существенно облегчает работу пользователя при использовании экспертной системы. Во-вторых, это представляет интерес для дальнейшего изучения облитерирующего тромбангита, позволяя сконцентрировать внимание исследователей на наиболее значимых параметрах и провести ряд исследований по выявлению их роли в этиологии и патогенезе заболевания.

При определении окончательного набора входных параметров прежде всего было решено отказаться от использования всех данных, исключенных при минимизации всеми нейросетями. Кроме того, были исключены параметры, оставленные одной или двумя нейросетями, если они не входили ни в один из вышеперечисленных значимых блоков. Ниже приводится окончательный список данных.

1. Возраст
2. Время появления первых жалоб
3. Наблюдающееся ухудшение
4. Перемежающаяся хромота
5. Переохлаждение в анамнезе
6. Стадия гипертонической болезни
7. Нарушения сердечного ритма
8. Количество инфарктов миокарда
9. Остеохондроз шейный
10. Остеохондроз поясничный
11. Сахарный диабет
12. Язвенная болезнь желудка или ДПК
13. Эрозивный гастродуоденит
14. Заболевания печени
15. Панкреатит
16. Флебит, флеботромбоз в анамнезе
17. Транзиторные ишемические атаки
18. Поражения верхних конечностей
19. Флебит верхних конечностей
20. Поражение контралатерального АБ верхних конечностей
21. Поражения нижних конечностей
22. Флебит нижних конечностей
23. Поражение контралатерального АБ нижних конечностей
24. Окклюзия артериальной дуги ладони
25. Окклюзия артерий предплечья
26. Окклюзия плечевой артерии
27. Окклюзия артериальной дуги стопы
28. Окклюзия артерий голени
29. Окклюзия подколенной артерии
30. Окклюзия передне-берцовой артерии
31. Гипертрофия левого желудочка
32. Метаболические нарушения миокарда
33. Эритроциты
34. Тромбоциты
35. Лейкоциты
36. Лимфоциты (%)
37. Лимфоциты (абс.)
38. Т-лимфоциты (%)
39. Т-лимфоциты (абс.)
40. Т-хелперы
41. Т-супрессоры
42. Иммуноглобулин М

43. Иммуноглобулин G
44. Консервативная терапия в анамнезе
45. Назначение вазaproстана в анамнезе
46. Иммунотерапия в анамнезе
47. Пульстерапия в анамнезе
48. Симпатэктомия в анамнезе
49. Деструкция надпочечников в анамнезе
50. Эмболизация надпочечников в анамнезе
51. Компактотомия или РОТ в анамнезе
52. Ревизия в анамнезе
53. Ампутация в анамнезе
54. Реконструктивная операция в анамнезе
55. Операции на контралатеральной конечности в анамнезе
56. Улучшение в анамнезе

Лечение в клинике

57. Вазaproстан
58. Плазмоферез, иммунопротекторы
59. Пульстерапия
60. Симпатэктомия
61. Деструкция надпочечников
62. Эмболизация надпочечников
63. Компактотомия или РОТ
64. Ревизия
65. Малая ампутация
66. Реконструктивная операция
67. Некрэктомия

На базе вновь сформированного списка были обучены новые нейросети с такими же параметрами, как и у нейросетей стартового комплекса. Единственным отличием было меньшее число входных синапсов.

VI.8. Тестирование экспертной системы

Для тестирования экспертной системы мы использовали 35 клинических примеров обследованных и пролеченных больных с известными исходами заболевания. Эти примеры не входили в обучающую выборку.

Тестирование каждого примера проводилось следующим образом. Сначала тестировались 4 нейросети, прогнозирующие непосредственные исходы заболевания, причем в качестве параметров лечения, проведенного в клинике, использовались данные о реально назначенном хирургами лечении. Затем пример тестировался нейросетями, назначающими оптимальный набор методов лечения. После этого проводился повторный тест нейросетями, прогнозирующими исходы, но теперь в пример подставлялись предполагаемые методы лечения, назначенные нейросетями.

Рассмотрим вначале результаты первого теста. Нейросеть, прогнозирующая динамику ишемии, сделала правильное заключение в 29 случаях из 35 (82,9%). Регресс трофических расстройств прогнозировался правильно в 14 из 17 случаев имеющих трофических расстройств (только у 17 больных имелись трофические расстройства, поэтому в остальных случаях прогноз не имел смысла). Это составило 82,4%. Нейросеть, прогнозирующая динамику болевого синдрома, сделала правильное предсказание в 22 из 25 случаев (88%). Ответы сети, отвечающей за предполагаемую ампутацию, совпали в 33 случаях из 35 (94,3%).

Всего в тестирующей выборке имелось 9 больных, у которых не совпал хотя бы один прогноз. У остальных пациентов все прогнозы делались 4 нейросетями правильно. Из этих 9 больных 7 были отнесены нейросетью-”фильтром” к категории ”трудных”.

Интерес представляют две ошибки нейросети, прогнозирующей ампутацию. У данных больных ампутация не была проведена в сроки госпитализации, однако была выполнена в первые 2 месяца после выписки. Таким образом, нейросеть правильно предсказала отсроченные исходы, поэтому эти два случая нельзя считать явными ошибками.

Рассмотрим результаты теста нейросетей, назначающих лечение больным. Из 35 примеров нейросеть-”фильтр” признала ”трудными” 10 больных. Из них у 7 человек лечение, назначенное врачами, проводилось как

поддерживающее, так как положительный эффект лечения изначально рассматривался как крайне маловероятный.

У 12 примеров из 25 (35 примеров минус признанные “трудными”) лечение, назначенное нейросетями, полностью совпало с реально назначенным хирургами, и только в одном случае прогноз исходов оказался ошибочным. Рассмотрим этот случай.

Больной С., 42 лет, болен в течение 5 лет, поступил с критической ишемией (IV степени). Больному была назначена консервативная терапия и вазопростан. На фоне такой терапии 3 из 4 нейросетей прогнозировали улучшение состояния пациента. Однако на момент выписки эффекта от лечения не наблюдалось. При дальнейшем наблюдении за больным отмечался регресс ишемии, регресс трофических расстройств и купирование болей в покое.

В остальных случаях наблюдались некоторые расхождения. При этом у 10 больных нейросети назначили другое лечение, которое (по результатам анализа хирургов), можно было действительно назначить данным больным. Исходы, прогнозируемые после такого лечения, были такими же, как и в случае реально назначенных лечебных мероприятий.

В 3 примерах лечение, назначенное нейросетями, было похоже (по некоторым методам) на реально назначенное, однако превосходило его по мощности. В этих случаях прогнозировались исходы, гораздо лучшие, чем наблюдавшиеся в реальности.

Приведем достаточно интересный пример, иллюстрирующий работу системы. Больной Ч., 42 лет, давность заболевания 10 лет, ранее неоднократно лечившийся по поводу данного заболевания. На момент поступления наблюдались мультифокальные поражения как верхних, так и нижних конечностей с критической ишемией. Больному была назначена консервативная терапия и предложено проведение РОТ верхней конечности. В данном случае после данной операции врачами предполагался хороший клинический эффект. Однако больной от операции отказался, состояние его осталось без изменений. Нейросети, прогнозировавшие исходы при реально назначенном лечении (только консервативная терапия), правильно предсказали отсутствие положительной динамики. Нейросети, отвечающие за стратегию лечения, назначили данному больному консервативную терапию и РОТ, при этом прогнозируемые исходы были оптимистичны.

В заключение главы можно сделать следующие выводы.

1. При создании базовой экспертной системы для ведения больных с облитерирующим тромбангиитом нейронные сети обучались не только на реальных данных, полученных путем наблюдений, но и на информации, отражающей субъективный опыт врачей.
2. В данной экспертной системе использовалась иерархическая схема комплекса нейросетей, в которой один набор нейронных сетей использует результаты работы (ответы) другого набора нейросетей.
3. Применение разработанного метода минимизации обучающих параметров позволило не только выделить параметры, значимые для принятия комплекса решений, но и почти в два раза сократить список параметров, используемых для работы системы, что значительно упрощает работу врача с экспертной программой.
4. Созданная экспертная система позволяет моделировать применение лечебных мероприятий у конкретного пациента для выяснения прогноза непосредственных исходов заболевания.
5. Система способна к дальнейшему накоплению опыта в процессе работы.

Глава VII. Нейросетевая экспертная система дифференциальной диагностики "острого живота"

Задача дифференциальной диагностики "острого живота", несмотря на огромное количество разработок в этой области, для практической хирургии остается одной из самых актуальных проблем [100,297]. Свыше 90% больных хирургических стационаров - больные с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости [27]; оперативные вмешательства при этой патологии составляют от 20 до 40% всей оперативной деятельности хирургических стационаров [6].

При постановке диагноза и планировании лечебных мероприятий от практического хирурга требуется принятие единственно правильного решения, от которого часто зависит жизнь больного. Решение должно быть принято как можно в более сжатые сроки, причем в условиях, зачастую не позволяющих получить развернутые данные лабораторных и инструментальных исследований.

Трудности в постановке точного диагноза связаны с тем, что боли в животе могут сопровождать чрезвычайно большое количество заболеваний. Некоторые из них требуют неотложного хирургического вмешательства, лечение других ограничивается консервативными мероприятиями.

Опыт практической хирургии показывает, что наиболее часто встречающимися острыми заболеваниями брюшной полости являются следующие: острый аппендицит (ОА), острый холецистит (ОХ), острый панкреатит

(ОП), осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острая кишечная непроходимость (ОКН), дифференциальная диагностика которых представляет в некоторых случаях значительные сложности, особенно при поступлении больных в клинику в отдаленные сроки от начала заболевания или с изначально атипичным или стертым течением заболевания [127].

Неверная оценка состояния больного приводит, с одной стороны к неоправданным оперативным вмешательствам, с другой стороны - к недооценке тяжести течения заболевания и, следовательно, недостаточно быстрой и эффективной помощи пациенту [71]. Так, по данным [139] при анализе результатов лечения 1000 больных, поступивших в отделение неотложной помощи по поводу острых болей в животе, обнаружено, что 11 из них ошибочно выписаны, а при повторном поступлении у них обнаружены острые хирургические заболевания (у 8 - ОКН, у 3 - ОА). Авторы [330], проведя анализ неоправданных лапаротомий, пришли к выводу, что дооперационные диагнозы, неподтвержденные на операции, распределяются следующим образом: 56% - ОА, 13% - "острый живот", 7% - ОХ и ОП, 4% - внематочная беременность, 3% - перфорация полого органа.

Наиболее распространенным среди хирургических заболеваний органов брюшной полости является ОА [6,27,69,101]. Заболеваемость ОА среди различных групп населения составляет от 40 до 78 случаев на 10000 населения [36,81,95], а оперативное лечение аппендицита среди других острых заболеваний живота составляет от 30 до 80% [69,85,101]. Диагностика ОА в большинстве случаев несложна, однако у 5-7% больных [6] он протекает атипично, что связано с нетипичным расположением отростка, ареактивным течением заболевания у пожилых больных и детей, наличием сопутствующей патологии, беременностью [6]. По данным [101], диагноз острого аппендицита был выставлен ошибочно у 12,6 - 14,3% больных.

Весьма опасными осложнениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки являются прободение язвы (по данным некоторых авторов, оно встречается в 6-44,1% случаев осложненной язвенной болезни [6]. По данным [101] перфоративная язва (ПЯБ) неверно диагностировалась в 30% случаев такой патологии, причем конкурентными диагнозами являлись ОА, ОКН, ОП, ОХ. Язвенная болезнь, осложненная кровотечением (КЯБ), составляет 8-15% среди всех случаев данной патологии [27,69]. Летальность при этом, по данным [6], составила 16,6%.

ОКН составляет в среднем от 1,2 до 9% всех остро протекающих заболеваний живота [27,80,82]. Несмотря на достаточно полное изучение этиопатогенеза, клиники и лечения, ОКН все еще дает высокую летальность, колеблющуюся от 10 до 25% [27,69]. ОХ среди заболеваний органов живота занимает второе место после аппендицита и составляет 2-19% [62,69,101]. Процент ошибочных диагнозов по данным [101] составил 15,8-20,39%.

По данным некоторых авторов [80], за последние годы количество случаев панкреатита возросло в 25-30 раз. Работы последнего десятилетия свидетельствуют о том, что частота ОП среди заболеваний "острого живота" колеблется от 0,8 до 11,8 % [27]. По мнению Г.Н.Акжигитова, острый панкреатит в группе острых хирургических заболеваний органов брюшной полости занимает 3 место, уступая лишь острому аппендициту и холециститу [27]. Несмотря на широкую осведомленность врачей об этом заболевании, диагностические ошибки на догоспитальном этапе наблюдаются в 50-60% случаев [6]. В работе [69] отмечена прямая связь развития панкреатита с заболеваниями желчевыводящих путей, в частности, с острым холециститом. О связи холецистита с панкреатитом впервые писал еще Керте [230]. Автор работы [73] на основании данных 86 авторов приводит данные за 1964-1970 гг. о том, что в 44,8% случаев панкреатит развился на фоне холецистита, в 44,15% ему предшествовал холецистит. Дилафай обосновал термин холецистопанкреатит [81]. По данным П.В.Кравченко [41], В.В.Виноградова [20], холецистопанкреатит встречается в 12-17%.

Для решения диагностических проблем, возникающих при острых заболеваниях органов брюшной полости, предпринимались неоднократные попытки создания диагностических систем [2,14,28,53,70,94].

Одной из наиболее интересных работ является диагностическая система дифференциальной диагностики "острого" живота, разработанная в 1972 г. Назаровым [57]. При создании системы был обработан огромный массив данных о больных с 11 патологиями. На основании статистической обработки были построен набор правил вывода, позволяющий определять наиболее вероятное заболевание. Система показала хорошие результаты при клинической проверке. Однако нужно заметить, что, как и остальные системы, основанные на формальных алгоритмах, данная диагностическая машина не может накапливать опыт в процессе работы, и тем более адаптироваться к локальным условиям функционирования, что значительно суживает области применения системы.

VII.1. Характеристика исследованных клинических примеров

Нами было обработаны 216 историй болезней из архивов клинических больниц г. Красноярск, специализирующихся на приеме экстренной хирургической патологии - ГКБ N 7, ККБ N1, ГБСМП, что позволило нам работать с уже верифицированными диагнозами, подтвержденными комплексными клинико-лабораторными исследованиями, данными гистологического исследования, данными операционных находок. Данные о 49 пациентах были получены в результате непосредственного клинического наблюдения от момента поступления в хирургический стационар и до постановки окончательного диагноза.

Всего нами было проанализировано 265 клинических примеров. Статистические данные приведены в таблице 7.1.

При определении набора входных параметров, необходимых для принятия решения экспертной системой, мы проанализировали структуру историй болезней различных клиник города, данные литературы, возможности лабораторно-инструментальных баз хирургических стационаров при приеме экстренных больных. Таким образом, набор входных параметров отражает клинический минимум обследования пациента, используемый врачами хирургических отделений в практической деятельности.

Таблица 7.1.

Характеристика обследованных больных

Диагноз	n	Возраст		Пол	
		M ± n	диапазон	Мужчины	Женщины
ОА	63	26,3±1,2	15-55	26 (41,3%)	37 (58,7%)
ОХ	64	50,2±2,3	18-78	11 (17,2%)	53 (82,8%)
ОП	52	45,9±2,3	17-81	27 (51,9%)	25 (48,1%)
ОКН	27	44,3±3,9	19-91	13 (48,2%)	14 (51,8%)
КЯБ	37	50,3±2,6	16-75	24 (64,9%)	13 (35,1%)
ПЯБ	22	36,8±3,3	17-72	21 (95,4%)	1 (4,6%)

Поскольку данная работа является первым опытом применения компьютерной нейросетевой экспертной системы для дифференциальной диагностики "острого живота", мы не ставили целью охватить все многообразие заболеваний, проявляющихся данным синдромом. На основании описанных в литературе примеров и статистической информации хирургических клиник города была выделена группа наиболее часто встречающихся заболеваний, протекающих с синдромом "острого живота": острый аппендицит, острый холецистит, острый панкреатит, острая кишечная непроходимость, язвенная болезнь, осложненная кровотечением и язвенная болезнь, осложненная перфорацией. Этот набор диагнозов и послужил основой для создания экспертной системы.

Для оптимизации работы с клиническими данными была разработана анкета, содержащая набор входных параметров и диагноз, являющийся ответом. Параметры можно разделить на несколько больших групп: жалобы, предъявляемые больным при поступлении в стационар; анамнестические сведения (история болезни и жизни пациента); данные объективного исследования и результаты выполненных на момент поступления лабораторных исследований.

Ниже приводится список исследуемых параметров со способами кодировки информации. Параметры, отмеченные звездочкой (*), кодируются следующим образом: 0 - отсутствие признака, 1 - наличие признака (логический тип).

Паспортная часть

Ф.И.О. пациента _____

История болезни _____ / _____

Дата поступления ____/____/1994

Исследуемые параметры

1. Код диагноза:

- 1 - Острый аппендицит,
- 2 - Острый холецистит,
- 3 - Острый панкреатит,
- 4 - Острая кишечная непроходимость,
- 5 - Язвенная болезнь, осложненная кровотечением,
- 6 - Язвенная болезнь, осложненная перфорацией.

2. Возраст _____ лет.

3. Пол 0 - женский, 1 - мужской.

4. Давность заболевания в часах _____

5. Наличие подобной симптоматики в анамнезе:

0 - не было,

- 1 - в сроки 1 год и менее
- 2 - в сроки 1-5 лет
- 3 - в сроки 5 лет и более

6. Наличие сопутствующих заболеваний *

7. Беременность *

8. Состояние:

- 1 - удовлетворительное,
- 2 - средней тяжести,
- 3 - тяжелое,
- 4 - коллапс,
- 5 - шок.

9. Температура _____

10. Тошнота *

11. Горечь во рту *

12. Изжога *

13. Отрыжка *

14. Сухость во рту *

15. Слабость *

16. Рвота:

- 0 - не было,
- 1 - однократная,
- 2 - неоднократная.

17. Рвота желудочным содержимым *

18. Рвота свежей кровью *

19. Рвота "кофейной гущей" *

20. Рвота желчью *

21. Рвота кишечным содержимым *

22. Язык: Сухой *

23. Язык: Обложен *

24. Высыпания на коже *

25. Гиперемия кожных покровов *

26. Желтушность кожных покровов *

27. Бледность кожных покровов *

28. Акроцианоз *

29. Систолическое артериальное давление _____

30. Диастолическое артериальное давление _____

31. Частота сердечных сокращений _____ в мин.

32. Нарушение ритма сердечных сокращений *

Характеристика боли.

33. Боль:

- 0 - нет,
- 1 - тупая,
- 2 - острая.

34. Постоянная боль *

35. Приступообразная боль *

36. Ноющая боль *

37. Колющая боль *

38. Режущая боль *

39. Жгучая боль *

40. Давящая боль *

Локализация боли

41. Боль в эпигастрии *

42. Боль в правом подреберье *
43. Боль в левом подреберье *
44. Боль в мезогастргии *
45. Боль над лоном *
46. Боль в правой подвздошной области *
47. Боль в левой подвздошной области *
48. Боль за грудиной *
49. Боль в правой половине грудной клетки *
50. Боль в левой половине грудной клетки *
51. Боль по всему животу *

Иррадиация боли

52. Опоясывающие боли *
53. Иррадиация боли в правую лопатку *
54. Иррадиация боли в левую лопатку *
55. Иррадиация боли в правую половину грудной клетки *
56. Иррадиация боли в левую половину грудной клетки *
57. Иррадиация боли в правую руку *
58. Иррадиация боли в левую руку *
59. Иррадиация боли в поясницу *
60. Иррадиация боли в эпигастральную область *
61. Иррадиация боли в мезогастральную область *
62. Иррадиация боли в правое подреберье *
63. Иррадиация боли в левое подреберье *
64. Иррадиация боли в надлонную область *
65. Иррадиация боли в правую подвздошную область *
66. Иррадиация боли в левую подвздошную область *

Разрешающие факторы

67. Погрешность в диете накануне заболевания *
68. Употребление алкоголя накануне заболевания *
69. Физическое перенапряжение в анамнезе *
70. Операции на органах брюшной полости в анамнезе *
71. Живот при осмотре:

- 0 - втянут
- 1 - норма
- 2 - вздут

72. Видимая перистальтика кишечника *
73. Живот в дыхании не участвует *

Живот при перкуссии:

74. Притупление перкуторного звука в боковых отделах *
75. Исчезновение печеночной тупости *

76. Живот при пальпации:

- 1-Мягкий
- 2-Защитное напряжение мышц в области болезненности
- 3-Доскообразное напряжение мышц живота

77. Болезненность при пальпации:

- 0-отсутствует
- 1-умеренная
- 2-выраженная

78. Симптом Кохера *
79. Симптом Щеткина - Блюмберга *
80. Симптом Ровзинга *

- 81. Симптом Воскресенского *
- 82. Симптом Бартоломье - Михельсона *
- 83. Симптом Ситковского *
- 84. Симптом Образцова *
- 85. Симптом Ортнера *
- 86. Френикус-симптом *
- 87. Симптом Мейо - Робсона *
- 88. Симптом 12 ребра *
- 89. Симптом Мерфи *
- 90. Симптом Кера *
- 91. Печень увеличена *
- 92. Парез кишечника *
- 93. Наличие камней *

Per rectum

- 94. Болезненность стенок прямой кишки *
- 95. Нависание стенок прямой кишки *

Per vagina

- 96. Симптом Промптова *
- 97. Нависание и болезненность сводов влагалища *

98. Характер стула:

- 0 - отсутствует
- 1 - норма
- 2 - понос

99. Цвет кала:

- 0 - обесцвечен
- 1 - норма
- 2 - мелена

100. Частота мочеиспускания:

- 1 - анурия
- 2 - олигурия
- 3 - норма
- 4 - учащенное мочеиспускание

101. Болезненность при мочеиспускании *

Данные лабораторных исследований

Анализ крови:

- 102. Группа крови _____
- 103. Резус-фактор _____
- 104. Гемоглобин _____
- 105. Эритроциты _____
- 106. Гематокрит _____
- 107. Тромбоциты _____
- 108. Лейкоциты _____
- 109. СОЭ _____
- 110. Сахар крови _____
- 111. Амилаза крови _____
- 112. Диастаза мочи _____
- 113. Билирубин общий _____
- 114. Билирубин прямой _____
- 115. Билирубин непрямой _____
- 116. Проба Вельтмана _____
- 117. АЛТ _____

- 118. АСТ _____
- 119. Общий белок _____
- 120. Фибриноген _____
- 121. Протромбиновое время _____
- 122. Протромбиновый индекс _____
- 123. Время свертывания крови _____
- 124. Натрий плазмы _____
- 125. Калий плазмы _____
- 126. Кальций крови _____
- 127. Хлориды крови _____
- 128. Мочевина _____

Анализ мочи:

- 129. Лейкоциты мочи _____
- 130. Эритроциты мочи _____
- 131. Белок мочи *
- 132. Эпителий в моче

0 - нет

1 - единичный

2 - сплошь

VII.2. Постановка задачи

При постановке задачи для обучения нейросетей мы исходили из того, что экспертная система должна выбирать один или несколько предполагаемых диагнозов из заданного набора (6 диагнозов) на основании 131 параметра пациента при поступлении в клинику. Для экспериментов были созданы два набора нейронных сетей, каждый из которых состоял из 7 нейросетей, решающих следующие задачи.

Нейросеть № 0. Шестиклассовый классификатор, выдающий в качестве ответа 1 диагноз из 6.

Нейросеть № 1. Бинарный классификатор со следующим определением классов: 1 класс - ОА; 2 класс - любой другой из 5 оставшихся диагнозов.

Нейросеть № 2. Бинарный классификатор со следующим определением классов: 1 класс - ОХ; 2 класс - любой другой из 5 оставшихся диагнозов.

Нейросеть № 3. Бинарный классификатор со следующим определением классов: 1 класс - ОП; 2 класс - любой другой из 5 оставшихся диагнозов.

Нейросеть № 4. Бинарный классификатор со следующим определением классов: 1 класс - ОКН; 2 класс - любой другой из 5 оставшихся диагнозов.

Нейросеть № 5. Бинарный классификатор со следующим определением классов: 1 класс - КЯБ; 2 класс - любой другой из 5 оставшихся диагнозов.

Нейросеть № 6. Бинарный классификатор со следующим определением классов: 1 класс - ПЯБ; 2 класс - любой другой из 5 оставшихся диагнозов.

Все 14 нейросетей (по 7 в каждом наборе) имели следующие параметры:

- число нейронов - 6;
- число нейронов, на которое подается каждый входной сигнал (плотность) - 6;
- время отклика - 2 такта функционирования;

Наборы различались по характеристике, разной для сетей каждого набора. В первом наборе нейросети имели характеристику 0,1, во втором - 0,8.

Обучающие параметры - 131 параметр пациента, ответ - диагноз или группа диагнозов согласно выше-приведенной схеме.

Для обучения нейросетей были взяты 216 примеров, данные которых были взяты из историй болезни пациентов с уже подтвержденными диагнозами.

Остальные 49 примеров больных, наблюдавшихся в клинике, были оставлены для тестирования экспертной системы.

VII.3. Результаты и обсуждение

Все 14 созданных нейросетей и обучающая выборка из 216 примеров были объединены в проект обучения экспертной системы согласно методологии, использующейся в программе AcceStat-2000 "NeuroMaster".

Общее время обучения 14 нейросетей составило 3 ч. 22 мин. машинного времени. Все нейросети обучились полностью (все примеры обучающей выборки распознавались правильно каждой нейросетью согласно поставленной ей задаче).

Результаты клинической проверки.

Для тестирования созданной экспертной системы использовались 49 примеров, не участвующих в обучении нейросетей. В таблице 7.2 приведены результаты тестирования отдельно для каждой нейросети.

Как видно из таблицы, некоторые отдельные нейросети показывают недостаточно высокий результат при тестировании. Однако при работе экспертной системы в тестировании каждого примера принимает участие не одна нейросеть, а набор из 7 сетей - одного 6-классового классификатора и шести бинарных, отвечающих каждый за свое заболевание. Для окончательного набора из 7 нейросетей мы выбрали нейросети, показавшие наилучшие результаты при тестировании: из первого набора - нейросети № 0, 1, 3, 4, 5; из второго набора - нейросети № 2, 6. Возникает вопрос об интерпретации ответов всех сетей, принимающих участие в тестировании и определения окончательного решения о наиболее вероятном диагнозе.

Таблица 7.2.

Результаты теста экспертной системы на 49 примеров тестирующей выборки.

- означает остальные 5 диагнозов для бинарных классификаторов, обучавшихся различать один диагноз со всеми остальными

Нейросеть	Число примеров класса /число ошибок	Общее число ошибок на 49 примерах
1-й набор нейросетей (с характеристикой 0,8)		
0	ОА - 19 / 0 ОХ - 7 / 4 ОП - 12 / 4 ОКН - 2 / 0 КЯБ - 3 / 0 ПЯБ - 6 / 2	10
1	ОА - 19 / 0 # - 30 / 6	6
2	ОХ - 7 / 3 # - 42 / 1	4
3	ОП - 12 / 5 # - 37 / 3	8
4	ОКН - 2 / 2 # - 47 / 1	3
5	КЯБ - 3 / 0 # - 46 / 0	0
6	ПЯБ - 6 / 4 # - 43 / 4	8
2-й набор нейросетей (с характеристикой 0,1)		
0	ОА - 19 / 0 ОХ - 7 / 1 ОП - 12 / 6 ОКН - 2 / 1 КЯБ - 3 / 0 ПЯБ - 6 / 4	12
1	ОА - 19 / 0 # - 30 / 8	8
2	ОХ - 7 / 2 # - 42 / 2	4
3	ОП - 12 / 3 # - 37 / 6	9
4	ОКН - 2 / 2	3

	# - 47 / 1	
5	КЯБ - 3 / 0 # - 46 / 0	0
6	ПЯБ - 6 / 2 # - 43 / 0	2

Интерпретацию ответов нейросетевого консилиума мы проводили двумя способами - формальным и нейросетевым.

Формальная интерпретация осуществлялась следующим образом. Так как класс, выдаваемый нейросетью в качестве ответа, определяется как номер выходного нейрона, выдавшего наибольший сигнал, то для каждого диагноза устанавливался вес, величина которого складывалась из сигналов нейронов всех сетей, причем именно тех нейронов, которые были ответственны за данный класс (диагноз). В случае бинарных классификаторов сигналы нейронов, ответственных за 2 класс (остальные заболевания), прибавлялись к весам соответствующих заболеваний. В итоге мы получали 6 чисел, показывающих суммарный вес каждого диагноза. Диагноз, набравший наибольший вес, считался окончательным ответом системы.

Таблица 7.3.

Результаты двух способов интерпретации теста 49 примеров консилиумом из 14 нейросетей

Диагноз	Число примеров	Число правильно распознанных примеров	
		Формальный способ интерпретации	Нейросетевой способ интерпретации
ОА	19	19 (100%)	19 (100%)
ОХ*	7	4 (57%)	5 (71%)
ОП*	12	10 (84%)	9 (75%)
ОКН	2	1 (50%)	0 (0%)
КЯБ	3	3 (100%)	3 (100%)
ПЯБ	6	4 (66%)	3 (50%)
Всего	49	41 (83,7%)	39 (80,0%)

* Как будет показано ниже, данные результаты отражают наличие у больных холецистопанкреатита, поэтому имеющиеся ошибки не могут рассматриваться как явные.

Нейросетевой способ интерпретации сводился к обучению 6-классовой нейросети классификатора вычислять диагноз на основании ответов нейронов, выданных всеми нейросетями консилиума.

Результаты интерпретации с помощью обоих методов приведены в таблице 7.3.

Формальный способ интерпретации решения нейросетевого консилиума показал незначительное преимущество, поэтому и был взят за основу при создании экспертной системы. Таким образом, прогностическая способность экспертной системы после стартового обучения составила 83,7%. Однако мы провели тщательный разбор всех случаев ошибок, который выявил следующие закономерности.

Большинство примеров, на которых нейросети делали ошибки, были одни и те же для многих нейросетей.

Как видно из таблицы, наиболее точно нейросистема диагностирует острый аппендицит и кровотечение при язвенной болезни. Основное количество ошибок возникало при диагностике острого холецистита и острого панкреатита, причем в этих случаях нейросистема путала эти диагнозы между собой. Более того, при этом правильный диагноз набирал вес, находящийся на втором месте. Это означает, что в случае диагностики острого холецистита (наибольший вес) острый панкреатит оказывался на втором месте (следующий по величине вес) и наоборот. Как известно, при развитии патологического процесса в одном из органов панкреато-дуоденальной системы другие органы, как правило, не остаются интактными, и клинически решить вопрос о преобладании патологии в одном из них зачастую не представляется возможным. В таких случаях больному выставляется диагноз холецистопанкреатит. Все примеры, которые при тестировании распознавались ошибочно (острый холецистит как панкреатит и наоборот) относились, судя по анализу клинических данных, как раз именно к такой группе. Поэтому 5 из 6 неверных результатов, выданных нейросистемой для этих примеров, не являются явными диагностическими ошибками, так как в этих случаях оба диагноза занимали первые два места по набранным весам.

По данным проведенного тестирования, для нейросетевой системы представлял определенные трудности дифференциальный диагноз между острым панкреатитом и перфоративной язвой (2 ошибки), что имеет место и в клинической практике - при остром панкреатите с выраженным болевым синдромом в 4 случаях из 265 проанализированных клинических примеров, врачами приемного покоя выносились оба диагноза в качестве предвари-

тельного и предпочтение одному из них отдавалось уже в процессе динамического наблюдения за состоянием пациента. Также следует учитывать, что небольшое количество примеров 6 класса (перфоративная язва - 22), как показали результаты теста, несомненно, недостаточно для качественного обучения нейросетей.

В одном случае экспертная система распознавала пример 4 класса (ОЖН) как острый аппендицит. При анализе примера выявлено, что оба диагноза вынесены врачом приемного покоя в качестве предварительного и в дальнейшем, при изучении данных истории болезни выяснилось, что больная после проведения консервативной терапии была выписана с диагнозом "кишечная колика". Данная ошибка достаточно серьезная и говорит о необходимости расширения списка диагнозов, определяемых экспертной системой.

При создании экспертной системы, в частности, при конструировании экранного окна для выводов результатов теста, мы исходили из необходимости выведения полной информации о весах всех диагнозов, выдаваемых системой в каждом случае. Так как диагнозы холецистопанкреатита подразумевают наличие одновременно 2 ответов (два класса), случаи, когда веса этих двух ответов находятся рядом, не могут рассматриваться как ошибки работы системы, при этом наиболее вероятный диагноз формулируется как холецистопанкреатит. С учетом этой поправки, прогностическая способность системы составляет 93,9% (3 ошибки из 49 примеров).

VII.4. Минимизация обучающих параметров

Для выяснения наиболее значимых параметров и возможной минимизации их набора было проведено обучение нейросетей со ступенчатой минимизацией параметров до предельно малого их числа.

Минимизация и оценка качества тестирования проводились следующим образом. Вычислялась значимость параметров отдельно для каждой из нейросетей, входящих в окончательный набор. Затем по каждому параметру подсчитывалась сумма относительных показателей значимости, выданных каждой нейросетью. Параметр, набравший минимальную сумму, считался наименее значимым и исключался из обучения (у всех нейросетей закрывались входные синапсы, соответствующие этому параметру). После этого проводилось доучивание всех нейросетей и тест контрольной выборки. Минимизация была остановлена, как только одна из нейросетей перестала обучаться.

На рисунке 7.1 изображен график, иллюстрирующий, как изменялось количество правильно распознанных примеров тестирующей выборки в зависимости от набора параметров в течение процесса минимизации. Диагностическая точность стала снижаться после того, как число параметров стало менее 103 и упала до 65,3% (32 примера из 49) при минимально возможном числе параметров (29). Интересно, что в некоторых случаях уменьшение числа обучающих параметров несколько повышало диагностическую точность.

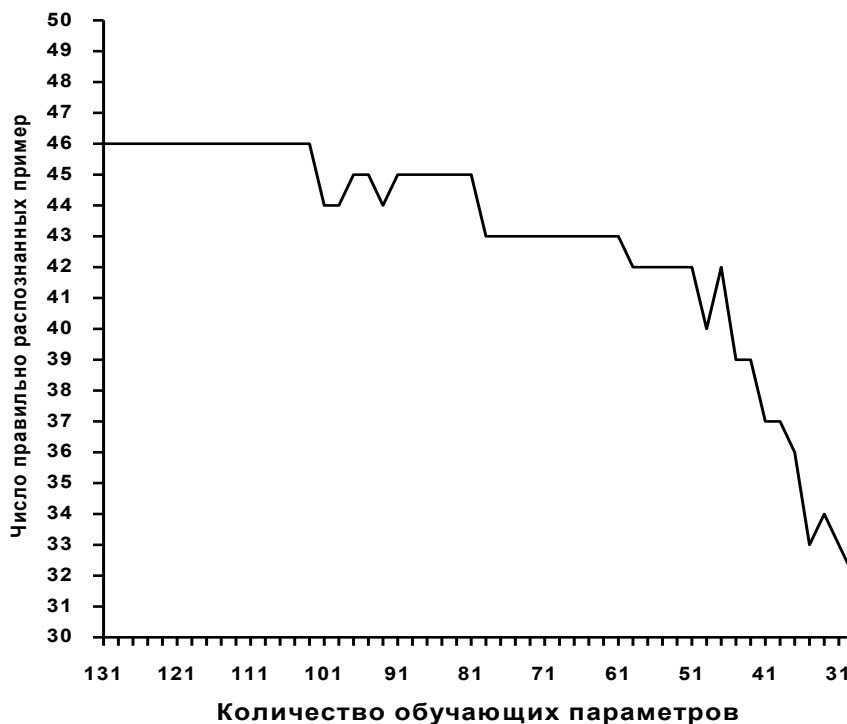


Рисунок 7.1. Динамика числа правильно распознанных примеров в течение минимизации обучающих параметров

На рисунке 7.2 приводится минимальный набор параметров, при котором все нейросети полностью обучались с соответствующей суммарной относительной значимостью каждого из этих параметров. Так как приводимая значимость параметров складывается из показателей значимости параметров для всех нейросетей (отвечающих за различные диагнозы), диаграмма показывает, насколько в среднем значим для нейросетевого консилиума каждый параметр при выборе одного из 6 выбранных диагнозов. Как видно, тремя наиболее значимыми параметрами являются боль в правом подреберье, симптом Ортнера и наличие камней. Очевидно, что высокая значимость этих параметров отражает необходимость дифференцировки "на первом этапе" заболеваний печени и поджелудочной железы от остальных выбранных диагнозов. Эта информация не представляет практического интереса, однако иллюстрирует опорные точки в диагностике, которые использует нейросетевой консилиум.

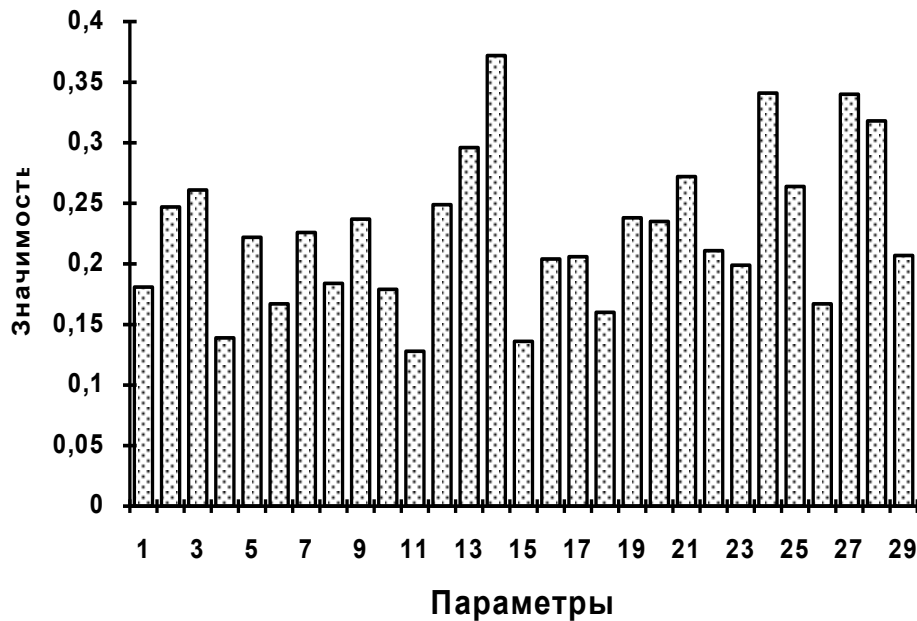


Рисунок 7.2. Минимальный набор параметров, на котором обучаются все нейросети набора и суммарная относительная значимость каждого из этих параметров:

- 1 (3). Пол
- 2 (15). Слабость
- 3 (17). Рвота желудочным содержимым
- 4 (19). Рвота "кофейной гущей"
- 5 (20). Рвота желчью
- 6 (27). Бледность кожных покровов
- 7 (28). Акроцианоз
- 8 (32). Нарушение ритма сердечных сокращений
- 9 (33). Боль (нет, тупая, острая)
- 10 (34). Постоянная боль
- 11 (37). Колющая боль
- 12 (41). Боль в эпигастрии
- 13 (43). Боль в левом подреберье
- 14 (46). Боль в правой подвздошной области
- 15 (50). Боль в левой половине грудной клетки
- 16 (56). Иррадиация боли в левую половину грудной клетки
- 17 (67). Погрешность в диете накануне заболевания
- 18 (69). Физическое перенапряжение в анамнезе
- 19 (70). Операции на органах брюшной полости в анамнезе
- 20 (78). Симптом Кохера
- 21 (79). Симптом Щеткина - Блюмберга
- 22 (80). Симптом Ровзинга
- 23 (81). Симптом Воскресенского
- 24 (85). Симптом Ортнера

- 25 (86). Френикус-симптом
- 26 (91). Печень увеличена
- 27 (93). Наличие камней
- 28 (98). Характер стула
- 29 (99). Цвет кала

В число наиболее значимых параметров попали основные характеристики болевого синдрома, важные диагностические признаки (симптомы Кохера, Щеткина - Блюмберга, Ровзинга, Воскресенского) и большинство основных характеристик клинического состояния пациента.

Таким образом, набор из 29 параметров является минимально допустимым для работы экспертной системы, при этом необходимо учитывать, что увеличение числа вводимых параметров существенно повышает диагностическую точность системы.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Задача дифференциальной диагностики "острого живота" является легко решаемой с помощью нейронных сетей, что подтверждается их быстрым обучением при небольшом числе синаптических связей (812), достаточном для накопления опыта.
2. Тестирование созданной экспертной системы показало достаточно высокую прогностическую способность (93,9%) на примерах, не входящих в обучающую выборку.
3. Наиболее точно система диагностирует острый аппендицит и кровотечение при язвенной болезни, наименее точна диагностика острой кишечной непроходимости и перфоративной язвы.
4. При диагностике системой острого холецистита и острого панкреатита должна рассматриваться возможность определения системой одновременно двух классов (холецистопанкреатит), что отражено в формулировках заключения, выдаваемого системой в таких случаях.
5. Формальный алгоритм интерпретации ответов всего комплекса нейросетей показал некоторое преимущество по сравнению с супервизорным алгоритмом и принят при создании системы.
6. Созданная экспертная система способна к дальнейшему накоплению опыта по мере поступления новых данных.

Глава VIII. Нейросети для изучения иммунореактивности

Недостаток четких лабораторных критериев иммунологической недостаточности, большая вариабельность различных показателей состояния иммунной системы [47], особенно при разных патологиях, определяет необходимость поиска простых и эффективных методов, позволяющих дифференцировать состояния иммунореактивности. Наибольшей информативностью обладают показатели субпопуляционного состава лимфоцитов крови, а также параметры их внутриклеточного метаболизма [66]. Однако трудно делать вывод о состоянии иммунной системы, основываясь на величинах отдельных параметров. Необходима комплексная оценка, учитывающая многообразие гомеостатических состояний иммунной системы.

Мы попытались применить нейросети для диагностики вторичной иммунологической недостаточности - иммунодефицита (ИД). Причиной его являются многие факторы в различном сочетании (другие заболевания, вредные привычки, наследственная предрасположенность, экологические и социальные условия, питание, авитаминозы и др.). В отличие от первичного ИД, причиной которого являются явные, легко выявляемые генетические дефекты, диагноз вторичного ИД весьма сложен.

При иммунологическом обследовании в крови больного определяют различные показатели, главные из которых - количество лимфоцитов (клеток иммунной системы) и абсолютные и относительные (соотношения) количества различных классов лимфоцитов. Кроме того, полезно оценить активность основных внутриклеточных ферментов лимфоцитов и содержание в крови иммуноглобулинов. На основании полученной иммунограммы нужно установить, имеется ли у обследуемого ИД. Сложность заключается в том, что даже у здорового человека могут наблюдаться существенные сдвиги отдельных параметров, а яркий больной может иметь незначительные изменения. Все это связано во-первых, с индивидуальными особенностями иммунной системы, а во-вторых, иммунная система может на короткое время среагировать на какие-либо внешние воздействия (стресс, переохлаждение, переутомление) весьма непредсказуемым образом.

Поэтому необходимо оценивать весь комплекс параметров сразу во всех имеющихся взаимосвязях, что на глаз сделать довольно трудно даже для достаточно опытного врача.

VIII.1. Постановка задачи и результаты обучения нейросетей

Первоначально нейросети была поставлена задача научиться по набору параметров давать простой ответ: имеется ИД у больного или нет. Была сформирована обучающая выборка, состоящая из тщательно обследованных людей, диагноз которым был установлен на основании клинического и иммунологического анализа. Она состояла из двух классов; первый - здоровые люди (51 человек), второй - с диагнозом ИД (42 человека). У обследуемых изучалась активность основных внутриклеточных ферментов лимфоцитов [77], проводились иммунологические тесты первого уровня [49,249]. Определялось содержание в крови лейкоцитов, иммуноглобулинов различных классов (IgA, IgM, IgG, IgE), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), относительное и абсолютное количество лимфоцитов и их субпопуляций: тотальных розеткообразующих клеток (т-РОК), теофиллинрезистентных (ТФР-РОК), теофиллинчувствительных (ТФЧ-РОК), ранних (р-РОК), и стабильных (с-РОК) [35,220]. Эти показатели служили обучающими параметрами.

Нейросеть состояла из 6 нейронов, плотность - 6, время отклика - 2, характеристика - 0,8.

Несмотря на кажущуюся простоту задачи и многочисленные попытки, нейросеть не смогла обучиться решать задачу в поставленном виде. Тогда было решено постепенно исключать из обучения самые трудные примеры (имеющие максимальную оценку), чтобы добиться полного обучения на оставшихся. Программа MN_TRAIN делала это автоматически, исключая труднейший пример каждый раз, когда нейросеть заходила в локальный минимум и не могла обучаться далее. Естественно, в конце концов сеть обучилась полностью, исключив из обучающей выборки 30 примеров. После обучения было обнаружено, что все до одного исключенные примеры относятся ко 2 классу (больные с ИД). Таким образом, группа примеров 2 класса оказалась разделенной нейросетью на 2 подгруппы (исключенную и оставшуюся). Далее была проведена статистическая обработка полученных групп.

Общая группа индивидуумов с диагнозом ИД достоверно отличалась от группы здоровых только по одному показателю клеточного метаболизма (фон НАДФ-МДГ, Таб. 8.1) и одному показателю клеточного иммунитета (соотношение ТФР-РОК/ТФЧ-РОК, Таб. 8.2). Оставшаяся же группа лиц достоверно отличалась от здоровых людей уже по 8 исследуемым параметрам (причем все они превышали аналогичные параметры у здоровых людей).

Таблица 8.1.

Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у здоровых людей, лиц с иммунодефицитом и в группах, выделенных нейросетью (мкЕ + m)

Параметры	Здоровые n=51 1	Группы лиц с ИД		
		общая n=42 2	оставшаяся n=12 3	исключенная n=30 4
Фон Г6ФДГ	0,03±0,002	0,03±0,003	0,03±0,006	0,03±0,003
Фон ГЗФДГ	5,15±0,71	5,12±0,78	7,49±2,32	4,17±0,59
Фон ЛДГ	2,51±0,44	2,44±0,33	3,50±0,59	2,01±0,38 P ₃ <0,05
Фон МДГ	5,10±0,77	4,51±0,69	6,97±1,65	3,52±0,66 P ₃ <0,05
Фон НАДФ-МДГ	0,11±0,01	0,08±0,007 P ₁ <0,05	0,09±0,01	0,08±0,008 P ₃ <0,05
Фон НАДФ-ГДГ	0,44±0,11	0,48±0,12	1,05±0,35 P ₁ <0,05	0,26±0,08 P ₃ <0,01
Фон НАД-ГДГ	3,16±0,42	3,67±0,40	5,24±0,90 P ₁ <0,05	3,04±0,40 P ₃ <0,05
Г6ФДГ	4,75±1,05	5,73±0,90	9,75±2,19 P ₁ <0,05	4,12±0,78 P ₃ <0,01
ГЗФДГ	6,38±1,09	6,38±1,22	11,65±3,15	4,27±1,00 P ₃ <0,01
ЛДГ	8,06±1,03	8,29±0,85	9,33±1,43	7,87±1,05
МДГ	14,77±1,59	14,53±1,40	17,02±2,80	13,53±1,64
НАДФ-МДГ	0,92±0,26	1,78±0,50	2,54±1,17 P ₁ <0,05	1,47±0,54
НАДФ-ГДГ	1,53±0,51	1,75±0,57	2,53±1,02	1,44±0,69
НАД-ГДГ	6,68±0,68	7,16±0,83	9,77±1,93	6,11±0,84 P ₃ <0,05
Обратная ЛДГ	38,90±9,10	35,60±9,80	75,30±28,40	19,69±6,9

				$P_3 < 0,001$
Обратная МДГ	$151,00 \pm 19,60$	$109,20 \pm 15,20$	$181,10 \pm 35,10$	$80,4 \pm 13,7$ $P_3 < 0,01$
ГР	$6,38 \pm 0,86$	$6,55 \pm 0,86$	$8,53 \pm 1,13$	$5,76 \pm 0,87$

Таблица 8.2.

Иммунологические показатели крови у здоровых людей, лиц с иммунодефицитом и в группах, выделенных нейросетью

Параметры	Здоровые n=51 1	Группы лиц с ИД		
		общая n=42 2	оставшаяся n=12 3	исключенная n=30 4
Лейкоциты	$5,97 \pm 0,34$	$6,38 \pm 0,42$	$7,72 \pm 1,11$ $P_1 < 0,05$	$5,85 \pm 0,38$ $P_3 < 0,05$
Лимфоциты %	$44,7 \pm 1,2$	$43,5 \pm 1,5$	$41,8 \pm 3,2$	$44,2 \pm 1,7$
Лимфоциты абс.	$2,60 \pm 0,14$	$2,80 \pm 0,18$	$3,28 \pm 0,37$ $P_1 < 0,05$	$2,60 \pm 0,20$
т-РОК %	$62,6 \pm 2,0$	$68,1 \pm 1,9$	$69,5 \pm 4,0$	$67,5 \pm 2,3$
т-РОК абс.	$1,74 \pm 0,12$	$1,91 \pm 0,13$	$2,24 \pm 0,21$	$1,78 \pm 0,15$
ТФР-РОК %	$40,9 \pm 1,7$	$45,3 \pm 1,9$	$39,8 \pm 3,4$	$47,3 \pm 2,3$ $P_1 < 0,05$
ТФР-РОК абс.	$1,11 \pm 0,09$	$1,26 \pm 0,11$	$1,23 \pm 0,23$	$1,27 \pm 0,13$
ТФЧ-РОК %	$24,0 \pm 1,5$	$24,6 \pm 2,3$	$32,1 \pm 5,5$ $P_1 < 0,05$	$21,7 \pm 2,3$ $P_3 < 0,05$
ТФЧ-РОК абс.	$0,67 \pm 0,07$	$0,68 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,16$	$0,58 \pm 0,08$ $P_3 < 0,05$
р-РОК %	$46,3 \pm 1,5$	$45,3 \pm 1,8$	$44,7 \pm 3,8$	$45,6 \pm 2,1$
р-РОК абс.	$1,29 \pm 0,1$	$1,28 \pm 0,10$	$1,49 \pm 0,22$	$1,19 \pm 0,11$
с-РОК %	$8,1 \pm 1,1$	$8,5 \pm 1,0$	$9,3 \pm 1,8$	$8,1 \pm 1,2$
с-РОК абс.	$0,23 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,09$ $P_1 < 0,05$	$0,23 \pm 0,04$
ТФЧ / ТФР	$2,07 \pm 0,17$	$2,94 \pm 0,4$ $P_1 < 0,05$	$1,68 \pm 0,38$	$3,42 \pm 0,52$ $P_1 < 0,01, P_3 < 0,05$
IgA	$2,17 \pm 0,45$	$1,54 \pm 0,08$	$1,56 \pm 0,13$	$1,54 \pm 0,10$
IgM	$0,57 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,09$	$0,92 \pm 0,26$ $P_1 < 0,05$	$0,57 \pm 0,06$
IgG	$8,97 \pm 0,41$	$8,80 \pm 0,37$	$9,43 \pm 0,59$	$8,53 \pm 0,47$
IgE	$15,76 \pm 3,03$	$15,34 \pm 3,47$	$11,82 \pm 3,72$	$16,74 \pm 4,65$
ЦИК	$35,68 \pm 5,29$	$31,43 \pm 4,71$	$34,55 \pm 8,05$	$30,00 \pm 6,12$

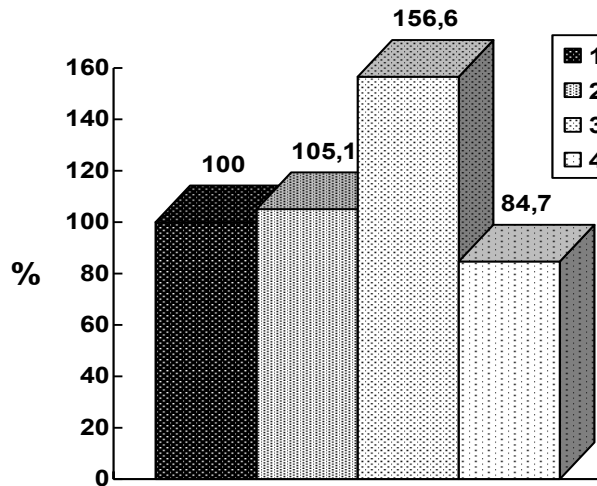


Рисунок 8.1. Иллюстрация сдвигов клеточного метаболизма лимфоцитов (приведены суммарные относительные величины) у больных с иммунодефицитными состояниями в сравнении со здоровыми людьми.

Уровень клеточного метаболизма лимфоцитов:

1. В группе здоровых людей (принят за 100%)
2. В группе больных иммунодефицитными состояниями (рассчитанный на всю группу)
3. В подгруппе больных, примеры которых остались в процессе обучения нейросети

В подгруппе больных, примеры которых были исключены в процессе обучения нейросети Исключенная группа достоверно отличалась от группы здоровых по 2 показателям иммунного статуса. Однако наибольшее количество достоверных различий наблюдалось между исключенной и оставшейся группами - 10 по параметрам клеточного метаболизма и 4 по параметрам иммунного статуса.

Анализ направлений параметров в полученных подгруппах показал противоположную направленность сдвигов некоторых из них по сравнению с группой здоровых. Наиболее яркие противонаправленные сдвиги наблюдались почти по всем параметрам активности внутрилимфоцитарных ферментов (Рис. 8.1). Интерес представляет также достоверный разнонаправленный сдвиг соотношения ТФР-РОК/ТФЧ-РОК, указывающий на различную направленность дифференцировки лимфоцитов в подгруппах, выделенных нейросетью.

Анализируя примеры больных, попавших в разные подгруппы, можно предположить, что нейросеть, используя заданные обучающие параметры, разделила общую выборку лиц с ИД на две группы с различными состояниями иммунореактивности.

В оставшейся группе при депрессии иммунного ответа наблюдается компенсаторная реакция иммунной системы, проявляющаяся прежде всего увеличением активности внутриклеточных ферментов.

В исключенных примерах большинство метаболических показателей приближается к аналогичным параметрам здоровых индивидуумов и, вероятно, наблюдается компенсаторная реакция, выражающаяся в активации иммунореактивности [76].

Таким образом, в данном случае нейронная сеть, обучавшись на неверно заданной классификационной модели (что сначала не было известно исследователям), стала источником гипотезы о разнородности одного из классов.

С учетом скорректированной классификационной модели были инициализированы 10 новых нейросетей-экспертов для классификации теперь уже всех 3 полученных групп. Нейросети имели параметры, аналогичные предыдущей. Все они полностью обучились различать заданные 3 новых класса. При анализе значимости обучающих параметров самыми информативными оказались соотношение ТФР-РОК/ТФЧ-РОК и активности дегидрогеназ лимфоцитов.

Таким образом, новые 3-классовые нейросети накопили определенный опыт дифференцировки трех состояний иммунореактивности - характерного для здоровых людей (1 класс) и две фазы измененной иммунореактивности, характерной для состояний вторичного иммунодефицита (2 и 3 классы).

VIII.2. Применение обученных нейросетей для изучения иммунореактивности при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

С помощью полученной нейросетевой модели было решено изучить состояния иммунореактивности у больных язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК).

Выбор данной патологии был обусловлен тем, что, несмотря на достаточно многочисленные исследования иммунного статуса у больных язвенной болезнью, данные, приводимые в литературе, весьма противоречивы [78].

Авторы работы [21] не выявили никаких различий в показателях гуморального иммунитета между здоровыми лицами и больными язвенной болезнью. В [12] указывается на снижение концентрации иммуноглобулинов всех классов у больных язвой желудка. Обнаружено увеличение концентрации иммуноглобулина А при неизменном уровне IgM и IgG у больных неосложненными формами язвенной болезни [45], однако большинство исследователей приводят данные об увеличении у больных язвой титров иммуноглобулинов всех классов [52,58]. Выявлено снижение общего количества лимфоцитов при ЯБ [42].

Количество в крови В-лимфоцитов по-разному оценивается в литературе. В [7] выявлено снижение абсолютного и относительного количества В-клеток у больных, но большинство исследователей все же находят повышение количества В-лимфоцитов при ЯБ, особенно в стадии обострения [38,52,87]. Данные о содержании у больных ЯБ количества Т-лимфоцитов в крови также противоречивы. Авторы [79] не выявили различий в содержании Т-лимфоцитов между больными ЯБ и здоровыми лицами, тогда как в работе [1] говорится о повышенном количестве Т-клеток у больных. Большинство же авторов выявляло снижение как относительного, так и абсолютного количества Т-лимфоцитов у больных язвой [7,12,38,52,87]).

Исследовав состояние клеточного иммунитета при язвенной болезни с различной степенью тяжести, авторы [45] выявили у больных неосложненными формами язвенной болезни лишь тенденцию к снижению количества Т-лимфоцитов и теофиллинчувствительных лимфоцитов; при усугублении тяжести заболевания эти показатели оказались несколько ниже; при осложненных формах язвенной болезни наблюдалось резкое снижение показателей. В работе [58] показано, что снижение количества Т-лимфоцитов более выражено при язвах с локализацией в желудке (в 67% случаев), чем при язвах ДПК (53%). Некоторые исследователи находят при язвенной болезни увеличенное количество малодифференцированных форм Т-лимфоцитов [93]. По данным авторов, этот показатель был особенно высок в группе больных язвенной болезнью ДПК. Снижение количества Т-хелперов и увеличение количества Т-супрессоров при язвенной болезни отмечают в [38]. Уменьшение количества клеток обеих субпопуляций найдено в исследованиях [7,52].

Повышение функциональной активности Т-лимфоцитов у больных язвой описывают в [79], и наоборот, снижение ее найдено в [43]. В последней работе также приводятся данные о снижении функциональной активности клеток, относящихся к субпопуляции Т-супрессоров. Авторы [9] обнаружили увеличение супрессорной активности Т-лимфоцитов.

Необходимо отметить, что при значительном количестве работ, выполненных иммунологическими методами, структурно-метаболические параметры лимфоцитов при ЯБЖ и ЯБДПК изучены явно недостаточно. Между тем, как показали результаты нейросетевой кластеризации, активность основных внутриклеточных ферментов лимфоцитов достаточно значимо изменяется при различных фазах иммунодефицитного состояния.

Учитывая широкую распространенность язвенной болезни и недостаточную эффективность профилактических, а часто и лечебных мероприятий, дальнейшие исследования патогенеза заболевания и подходов к коррекции нарушений основных гомеостатических и регуляторных систем остаются актуальными.

Всего нами было обследовано 186 человек в возрасте от 17 до 55 лет: для контроля теста были взяты 50 здоровых лиц без хронической патологии (средний возраст $40,0 \pm 1,8$ г.), 56 больных ЯБЖ (средний возраст $44,1 \pm 1,8$ г.), и 80 больных ЯБДПК (средний возраст $41,2 \pm 1,2$ г.). Для обследования были отобраны лица, у которых не было сопутствующих острых и хронических заболеваний. Все больные были обследованы в стадии обострения язвенной болезни при поступлении в стационар и до назначения им терапевтических мероприятий. Верификация диагноза проводилась с учетом прежде всего данных эндоскопического исследования.

Кроме перечисленных параметров, у всех обследованных изучалось содержание моноаминов (катехоламинов и серотонина) в лимфоцитах флюоресцентным методом, определялся фенотип HLA [307] и относительный показатель текучести мембран лимфоцитов с помощью флюоресцентного зонда МБА.

Все 186 примеров обследованных лиц были протестированы 10 обученными нейросетями для выяснения, к какому из 3 классов, по мнению нейросетевого консилиума, принадлежит каждый пример. Итоговое решение нейросетевого консилиума об ответе определялось формальным методом путем суммирования сигналов выходных нейронов. Класс, набравший максимальную сумму, считался окончательным ответом.

Прежде всего было проанализировано, как распределились 3 класса иммунореактивности среди групп обследованных лиц по диагнозам (Таб. 8.3).

Таблица 8.3.

Распределение классов иммунореактивности среди обследованных групп (здоровые и больные ЯБЖ и ЯБДПК)

Класс иммуно-реактивности	Здоровые	Больные ЯБЖ	Больные ЯБДПК
1	44 (88%)	4 (7,1%)	12 (15%)
2	2 (4%)	8 (14,2%)	63 (78,8%)
3	4 (8%)	44 (78,7%)	5 (6,2%)
Всего ----->	50 (100%)	56 (100%)	80 (100%)

Из таблицы видно, что 44-м примерам из 50 здоровых лиц нейросети определили 1 класс, соответствующий нормальной иммунореактивности. Однако интерес представляет распределение классов в зависимости от локализации язвы у больных язвенной болезнью. Большинство больных ЯБЖ были отнесены нейросетями к 3 классу со сниженной активностью лимфоцитарных дегидрогеназ, а большая часть больных ЯБДПК были распознаны как 2 класс, для которого характерна активация этих ферментов.

Был проведен статистический анализ всех параметров у 186 обследованных лиц. Анализ проводился при делении выборки на подгруппы как по диагнозам, так и по классам иммунореактивности, полученным при тестировании нейросетями. Результаты его подтвердили выявленные закономерности. Интерес представляют результаты статобработки параметров, не участвовавших в обучении и тесте нейросетей - содержания в периферической крови катехоламинов и серотонина (Таб. 8.4) и показателя текучести мембран лимфоцитов.

Таблица 8.4.

Содержание катехоламинов и серотонина в лимфоцитах обследованных лиц по подгруппам, соответствующим классу иммунореактивности

Параметр, мВ	1 класс 1	2 класс 2	3 класс 3
Катехоламины	14,42±0,74	19,84±1,11 $P_{1,3}<0,001$	12,79±1,34
Серотонин	42,61±6,17	40,16±3,23 $P_3<0,01$	59,51±6,84

Показатель текучести мембран лимфоцитов (определяемый с помощью флюоресцентного зонда МБА) обследованных лиц по подгруппам, соответствующим классу иммунореактивности также имел различную направленность сдвига (1 класс - 24,69±2,07, 2 класс - 21,12±1,47, 3 класс - 34,53±2,32; $P_{1,3}<0,01$, $P_{2,3}<0,001$).

Следует отметить, что содержание и соотношение катехоламинов и серотонина в клетках хорошо согласуется с активностью внутриклеточных ферментов и, очевидно, с одной стороны влияет на их уровень (особенно ферментов энергетического цикла и отчасти пентозо-фосфатного пути), с другой стороны, уровень энергетики и биосинтетических процессов определяют и интенсивность синтеза рецепторов на мембранах лимфоцитов, связывающих биологически активные вещества крови. Проведенное исследование убедительно показало, что для больных язвенной болезнью с различной локализацией язвы характерны различные состояния иммунореактивности, проявляющиеся как на уровне внутриклеточного обмена иммунокомпетентных клеток, так и на уровне межклеточных взаимодействий лимфоцитов.

Однако требовалось ответить на вопрос, с чем наиболее тесно связаны наблюдающиеся изменения внутриклеточного метаболизма лимфоцитов - с классом измененной иммунореактивности или с наличием язвы определенной локализации? Ответ на этот вопрос подразумевает выявление причинно-следственных взаимосвязей между наличием язвы и состоянием иммунной системы. Эта проблема дискутируется многими авторами [78,155] - является ли язвенная болезнь причиной иммунологических и внутрилимфоцитарных метаболических сдвигов, или исходные патологические состояния иммунной системы приводят к возникновению язвенной болезни.

При проведении статистических исследований выявленные закономерности в изменении параметров прослеживались как при группировке обследуемых по классам иммунореактивности (согласно тесту нейросетями), так и при группировке по диагнозам (отсутствие язвы, ЯБЖ, ЯБДПК). Оба вида группировки были достаточно близки, и при сравнении показателей не удавалось выявить достоверно более тесные закономерности в том или другом способе группировки. Некоторые параметры больше различались в группах с разными диагнозами, другие же - в группах с разной иммунореактивностью.

Мы попытались использовать нейросетевой метод для исследования данных взаимосвязей. Для этого были созданы 40 пар 3-классовых нейронных сетей. В каждой паре нейросети имели идентичные стартовые матрицы синаптических связей и одинаковые параметры - число нейронов (6), плотность (6), время отклика (2), характеристика (0,4). Однако нейросетям в каждой паре были поставлены разные задачи: одной - по набору из 39 исследованных параметров обучиться распознавать класс иммунореактивности, другой - по тому же набору пара-

метров распознавать диагноз. Таким образом, каждой задаче, соответствующей тому или иному способу группировки, обучались по 20 нейросетей.

Расчет строился на том, что в одном из способов группировки присутствуют все же более тесные закономерности в сдвигах параметров, и нейросети, соответствующие данному способу, в среднем обучаются быстрее, что могло быть статистически подтверждено вследствие достаточно большого количества нейросетей. Измерение среднего количества тактов обучения нейросетей в каждой задаче показал следующие результаты: при группировке по диагнозам - 34812 ± 2452 , при группировке по классам иммунореактивности - 32346 ± 3610 тактов обучения. Хотя при втором способе среднее число тактов обучения несколько меньше, применение парного критерия Стьюдента показало, что достоверного различия между этими величинами нет, поэтому данный эксперимент не позволил ответить на поставленный вопрос.

При анализе полученных результатов было сделано предположение о различающихся причинно-следственных связях между локализацией язвы и изменениями иммунореактивности в зависимости именно от локализации язвы. Поэтому был проведен повторный эксперимент, однако задача обучения нейросетей теперь была поставлена шире - для каждой локализации язвы в отдельности. Было создано два набора по 40 теперь уже бинарных нейросетей-классификаторов. Схема постановки задачи и результаты обучения представлены в таблице 8.5.

Как видно, разделение задачи выявило закономерности в скорости обучения сетей. В первом наборе (задача с 3-м классом иммунореактивности и соответствующей ему ЯБЖ) нейросети, распознающие класс иммунореактивности, обучились несколько быстрее (хотя имеется только тенденция к достоверному различию). Это указывает на более тесную взаимосвязь сдвигов параметров при ЯБЖ именно с классом иммунореактивности. Во втором наборе наблюдается противоположная картина - нейросети, связывающие параметры с диагнозом ЯБДПК обучились достоверно быстрее.

Таблица 8.5.

Схема постановки эксперимента и его результаты - среднее количество тактов обучения нейросетей в комплектах

1 набор нейросетей		2 набор нейросетей	
Первые сети в парах обучаются различать 1 и 3 классы иммунореактивности	Вторые сети в парах обучаются различать здоровых и больных ЯБЖ	Первые сети в парах обучаются различать 1 и 2 классы иммунореактивности	Вторые сети в парах обучаются различать здоровых и больных ЯБДПК
22788 \pm 2034	26624 \pm 26664	24936 \pm 2182	18512 \pm 1285
P<0,1		P<0,05	

Полученные результаты позволяют сделать предположение о том, что нарушения иммунореактивности, проявляющиеся снижением уровня метаболизма лимфоцитов и уменьшением текучести их мембран, играют определенную роль в возникновении и развитии ЯБЖ и могут быть одним из первичных звеньев патогенеза этого заболевания. Это согласуется с повышенным содержанием в лимфоцитах этих больных серотонина [48].

При ЯБДПК выявленные изменения, возможно, наоборот, являются следствием патологического процесса в стенке двенадцатиперстной кишки. Это косвенно подтверждается повышенным содержанием катехоламинов в лимфоцитах у больных ЯБДПК [8,22]. Выявленные изменения можно объяснить стрессовыми воздействиями на организм, если принять их доминирующее положение в этиопатогенезе язвенной болезни.

В пользу предлагаемой гипотезы говорят и данные, полученные при изучении распределения HLA-антигенов. Продукты генов HLA являются ключевыми детерминантами для взаимодействия иммунокомпетентных клеток.

У больных ЯБЖ выявлено достоверное повышение частоты встречаемости в локусе А антигенов HLA-A1 и Aw19 (реальный риск - 2,82 и 4,90 соответственно); в локусе В - антигенов HLA-B21 и B35 (реальный риск - 5,55 и 3,31 соответственно), что согласуется с данными [78,155]. Повышение частоты антигена HLA-A1, по-видимому, связано с тем, что между генами HLA-A1 и B35 выявляется очень высокая степень неравновесного сцепления (гаметная ассоциация - 0,124). Такое сильное неравновесное сцепление не фиксируется ни для каких других антигенов HLA у обследованных нами больных и в контроле. У больных с ЯБЖ выявляется также высокое неравновесное сцепление между генами HLA-A1 и B8 (гаметная ассоциация - 0,067), однако это обычная картина, наблюдаемая почти во всех популяциях Европы. Повышение частоты встречаемости гена HLA-A1 у больных ЯБЖ скорее всего вторично за счет повышения частоты гена HLA-B35 и наличия высокого неравновесного сцепления между этими генами.

В отношении антигена HLA-Aw19 следует заметить, что помимо широкой специфичности, у этого гена имеется 5 сплитов, что вызывает затруднение при его идентификации. M.S.Schanfield (1980), составляя мировую

сводку по распределению всех антигенов системы HLA в популяциях земного шара, не включил в нее только данные, касающиеся антигена HLA-Aw19 именно в связи с отсутствием четкости и надежности выявления этого антигена.

Повышение антигена HLA-B21 тоже нельзя считать доказанным, хотя для этого гена у больных язвенной болезнью желудка фиксируется большое значение реального риска (5,55). Следует учитывать, что ген HLA-B21 редко встречается в популяции, поэтому велика вероятность случайного накопления его у больных.

Заслуживает внимания лишь повышение частоты встречаемости антигена HLA-B35 при ЯБЖ.

При язвенной болезни ДПК картина иная. Частота антигена HLA-B35 у этих больных даже ниже, чем в контроле. Достоверное повышение фиксируется для антигенов HLA-A10 - в локусе А и антигенов HLA-B5, B16 и B21 в локусе В (реальный риск - 3,97; 2,59; 2,18 и 2,10 соответственно). Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что в связи с низкой популяционной частотой антигена HLA-B21 трудно составить окончательное суждение о значимости повышения частоты этого антигена у больных. То же самое можно сказать в отношении антигена HLA-B16.

Таким образом, для ЯБДПК выявляются две сильных ассоциации с генами системы HLA, в то время как для ЯБЖ - только одна. Анализ литературы показал, что ассоциации ЯБДПК с антигеном HLA-B5 обнаружены многими авторами [78,155].

Таким образом, была показана возможность использования нейронных сетей для постановки и проверки гипотез. Данные, полученные в результате проведенного исследования, хорошо согласуются с хорошо известными различиями клинической картины при язвах желудка и ДПК, что послужило поводом для попыток разделить язвенную болезнь на две разные нозологические формы [78]. Однако очевидно, что высказанная гипотеза о различии причинно-следственных связей между локализацией язвы и изменениями иммунореактивности требует проведения дополнительного исследования.

В заключение главы можно сделать следующие выводы.

1. Нейронная сеть стала источником гипотезы о неоднородности группы больных с иммунологической недостаточностью и позволила выделить среди них две подгруппы с характерными фазами динамического изменения иммунореактивности.
2. С помощью полученной нейросетевой модели была протестирована выборка из больных ЯБЖ и ЯБДПК. В результате теста выявлено, что каждая из нозологий с высокой достоверностью совпадает с определенным классом сниженной иммунореактивности.
3. Показано, что у больных ЯБ разной локализации характерны изменения содержания в лимфоцитах катехоламинов и серотонина, текучести мембран лимфоцитов, а также выявляются различные ассоциации с антигенами системы HLA.
4. Проведенный с помощью обучения нейросетей анализ взаимосвязей между наличием язвы разной локализации, классом иммунореактивности и параметрами иммунного статуса и иммунокомпетентных клеток показал, что при ЯБДПК наблюдается более тесная связь вышеуказанных параметров с наличием язвы данной локализации, а у больных ЯБЖ - с классом иммунореактивности. Это подтверждает гипотезы о гетерогенности язвенной болезни и предполагает возможные различия ЯБЖ и ЯБДПК в причинно-следственных связях между патологическим процессом и иммунологическими нарушениями.

Заключение

Новые экономические условия функционирования учреждений здравоохранения России, переход к системе медицинского страхования требует серьезной перестройки организации их работы. Одним из важнейших факторов, способствующих успеху этих проектов, является внедрение новых высокоэффективных технологий, прежде всего в области информационного обеспечения предприятий. Наряду с сервисными информационными системами (СУБД, текстовые редакторы, коммуникационные, деловые и офисные программные пакеты) все большее внимание уделяется компьютерным экспертным системам, оказывающим специалистам помощь в принятии решений, диагностике, прогнозировании, управлении и оптимизации.

Наибольшее распространение экспертные системы получили в таких областях, как экономика, медицина, научные исследования. Однако, несмотря на имеющиеся серьезные разработки, практическое применение экспертных систем сдерживается сложностью и высокой стоимостью их создания, а главное - ограниченными возможностями оптимизации существующих технологий к работе конкретных специалистов.

Проведенное нами исследование имело целью разработку и проверку принципиально новой технологии создания компьютерных экспертных систем. Первая и главная особенность этой технологии - возможность ее использования предметными специалистами без участия математиков и программистов. Второй особенностью является возможность создания индивидуальных экспертных систем, максимально адаптированных к условиям работы не только данного учреждения, но и конкретного специалиста. Третья отличительная черта заключается в том, что создаваемые системы способны к постоянному автоматическому динамическому изменению - улучшению и оптимизации собственных алгоритмов, по которым осуществляется вычисление результата. Это означает, что система никогда не является сделанной раз и навсегда - в процессе работы она может накапливать свой опыт. Четвертая особенность - при разработке системы отсутствует стадия формализации предметных знаний. Это особенно важно для медицинских задач, в которых зачастую трудно или невозможно формализовать правила принятия решений. Системе, самообучающейся по принципу "смотри и учись", необходимы примеры задач с заранее известными ответами, причем совершенно не важно, каким образом получены ответы. Это может быть интуитивное решение специалиста, итог работы консилиума или объективный результат, полученный путем наблюдения за явлениями.

Важными характеристиками разработанной технологии являются высокая скорость обучения, при котором к тому же не требуется участие человека, и возможность ее использования на обычных стандартных персональных компьютерах без дополнительного специального оборудования.

Для разработки теории и методологии создания и применения нейросетевых экспертных систем были проведены эксперименты с нейронными сетями. Эксперименты проводились как на конкретных практических задачах, так и на экспериментальных задачниках. Были изучены свойства и поведение нейронных сетей, имеющих различные параметры и характеристики, при обучении решению разнообразных задач. В результате проведенных исследований были подобраны оптимальная архитектура, параметры и алгоритмы обучения нейронных сетей.

В качестве базовой архитектуры была выбрана полносвязная сигмоидная нейронная сеть с нейронами, имеющими характеристическую функцию преобразования сигнала с постоянной константой характеристики. В качестве базового алгоритма обучения был выбран и усовершенствован алгоритм двойственного функционирования, что позволило многократно (в 1000 - 10000 раз) повысить скорость обучения нейросетей. Это определило возможность использования технологии на обычных персональных компьютерах (с последовательным доступом к памяти) путем эмуляции работы нейросети программным способом.

Была разработана методология работы с медицинской информацией применительно к нейросетевым экспертным системам. В частности, был выбран метод нормирования входных сигналов (обучающих параметров) на диапазон значений $[-1...1]$, что позволило унифицировать любую числовую информацию при подаче ее для обучения сети. При этом отпала необходимость адаптации архитектуры сетей к конкретным задачам.

Были проведены эксперименты и разработан метод вычисления нейросетью значимости обучающих параметров, который может использоваться не только при создании и оптимизации практических нейросетевых приложений, но и для проведения научных исследований с помощью нейросетевой обработки информации. В частности, это дает возможность извлечения дополнительной информации в процессе работы обучающихся нейросетей, например, продукции и проверки гипотез.

В результате проведенных экспериментов разработан метод подстройки параметров тестируемого примера для получения требуемого ответа нейросети. Это может найти применение в экспертных системах принятия решений и нейросетевого моделирования, позволяя специалисту строить интуитивные модели явлений и выбирать наилучшую тактику достижения цели.

Разработаны и экспериментально подтверждены автоматические стратегия и тактика обучения нейросетей путем надстройки над функционированием нейросети формального алгоритма, обеспечивающего оптимальное изменение параметров обучения для достижения цели, определенной специалистом.

На основе созданной теории была разработана методология создания нейросетевых экспертных систем предметными специалистами, включающая методику представления информации, адаптированную для обучения нейросетей, технологию постановки задачи, определение и связывание иерархических блоков экспертной системы. Использование методологии не исключает комбинацию в одной экспертной системе одновременно нескольких (формальных и нейросетевых) методов продукции выводов как на стадии получения промежуточных результатов, так и при вычислении окончательного решения. Была показана важность применения метода нейросетевых экспертов - нескольких нейросетей, решающих одну и ту же задачу с последующей интерпретацией решения нейросетевого консилиума несколькими способами.

Важной частью проведенной работы стало создание программного обеспечения для обучения нейросетей и создания экспертных систем. Программа AcceStat-2000 "NeuroMaster" предназначена для обучения нейросетей, работы с базами данных, проведения экспериментов с нейросетями. Она позволяет работать с проектами задач, осуществляя последовательное обучение любого количества нейросетей в автономном режиме без участия оператора. Программа дает возможность пользователю быстро сконструировать любое количество экспертных систем, определить списки нейросетей, участвующих в их работе и задать режимы отображения результатов.

С помощью разработанного программного комплекса были проведены испытания технологии создания конкретных практических нейросетевых приложений для различных областей медицины (кардиология, офтальмология, ургентная хирургия, сосудистая хирургия). Всего были изучены 1204 клинических примера, включающих лиц с различными патологиями и контрольные группы, необходимые для обучения нейросетей.

Создание каждой экспертной системы проводилось согласно разработанной технологии и включало: изучение проблемы; постановку задачи; набор обучающих данных и тестирующих примеров; обучение нейросетей; определение оптимальной схемы экспертной системы; проведение дополнительных экспериментов; разработку и создание интерфейса программы; подключение к ней обученных нейросетей; испытание системы на примерах, не входящих в обучающую выборку; доучивание системы на этих примерах для улучшения ее работы.

Одной из экспертных систем стала программа для прогнозирования осложнений инфаркта миокарда, возникающих в течение госпитального периода. Обучение системы проводилось на 300 клинических примерах. Экспертная система работает и продолжает обучаться в отделении неотложной терапии и в отделении реабилитации Красноярской Городской больницы № 20.

Разработана экспертная система для интерпретации данных оригинального метода, применяемого для ранней и скрининговой диагностики злокачественных опухолей сосудистой оболочки глаза. Экспертная система, обученная на 195 примерах, показала более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с разработанным ранее формальным алгоритмом. Результаты нейросетевой минимизации параметров позволили предложить упрощение метода без ущерба точности диагностики. Программа установлена в Красноярской Межобластном Центре микрохирургии глаза им. П.Г.Макарова.

Две системы созданы для практической хирургии.

Первая из них обучена назначению оптимальной стратегии лечения больных облитерирующим тромбангиитом и прогнозированию его непосредственных исходов. Система обучена на 165 клинических примерах и аккумулирует опыт нескольких врачей-специалистов. Программа работает на базе нейросетей, связанных в иерархические блоки (одни сети используют ответы других для принятия решения) и позволяет моделировать результаты предполагаемого лечения. В процессе исследований был применен метод минимизации обучающих параметров, позволивший сократить их список на одну треть. Экспертная система установлена в отделении сосудистой хирургии Красноярской Краевой Больницы № 1.

Вторая система разработана для решения классической задачи ургентной хирургии - дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся синдромом "острого живота". Система показала высокую точность заключений. Вместе с тем ее испытание показало необходимость расширения списка диагностируемых нозологий. При создании системы использовался метод малых нейросетевых экспертов, для интерпретации заключений которого были испытаны два способа - формальный и нейросетевой (супервизорный). Формальный метод в данном случае показал несколько более высокую точность и был принят за основу при окончательной компоновке программы. Экспертная система работает в отделении неотложной хирургии Красноярской Краевой Больницы № 1.

Успешность применения нейросетей для решения случайно выбранных задач медицинской диагностики, прогнозирования и принятия решений говорит о необходимости дальнейшей оптимизации и совершенствования данной технологии и расширения областей ее применения, по крайней мере в биологии и медицине.

На основании результатов проведенной работы можно сделать следующие выводы.

1. Разработаны теория и методология создания и применения в медицине самообучающихся экспертных систем на основе искусственных нейронных сетей.
2. Для создания самообучающихся экспертных систем используются полносвязные сигмоидные нейросети с универсальной, не зависящей от типа задач архитектурой, обучающиеся по единому метаалгоритму двойственного функционирования. Описание нейросети включает число нейронов, плотность подачи входных сигналов, характеристику нейронов и время отклика сети.

3. Разработан метод оценки значимости входных обучающих параметров, который используется нейросетью автоматически в процессе обучения и позволяет минимизировать набор входных данных.
4. Разработан метод автоматической подстройки параметров примера для получения требуемого ответа нейросети.
5. Созданный программный комплекс AcceStat-2000 "NeuroMaster" позволяет конструировать нейросетевые экспертные системы непосредственно самим предметным специалистом. Экспертные системы, разрабатываемые по предложенной методологии, обладают способностью к доучиванию в процессе работы, возможностью адаптации и настройки на опыт индивидуального пользователя.
6. На основе разработанной теории и методологии и созданного программного инструментария были сконструированы экспертные системы по прогнозированию осложнений инфаркта миокарда; ранней диагностике злокачественных опухолей сосудистой оболочки глаза; моделированию лечения и прогнозированию его непосредственных исходов у больных облитерирующим тромбангиитом; дифференциальной диагностике заболеваний с синдромом "острого живота".
7. Разработанная методология позволяет использовать нейронные сети как инструмент для научных исследований для постановки и проверки гипотез. С помощью нейросетей выявлены различные состояния иммунореактивности у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации язвы.

Литература

1. Алекперов Р.Т., Склянская, О.А., Мягкова Л.П. и др. Репаративные процессы при язвенной болезни в зависимости от состояния иммунной системы // 4 Всесоюзный Съезд гастроэнтерологов.: Тез. докл.- Москва, Ленинград, 1990.- Т.1.- С.109-110.
2. Анестияди Н.Х. Альтернативная логика и секвенциальный анализ в медицинской диагностике. Кишинев: Штиинца, 1973.- 88 с.
3. Апрелева Р.А., Макарова Т.Ф., Демская В.В. Возможности диафаноскопии в диагностике внутриглазных опухолей // Диагностика, клиника и лечение в офтальмоонкологии: Сб. науч. работ - Оренбург, 1982.- С.23-27.
4. Артоболевский И.И., Вишневский А.А., Быховский М.Л. Информационно-поисковые системы в медицине // Машинная диагностика и информационный поиск в медицине.- М.: Наука, 1969.- С.19-34.
5. А.С. № 1501327, МКИ А 61 В 5/10, Д.С.П.; Способ выделения пигмента из волос / А.С.Миньков, В.В.Малышев; Иркутский гос. мед. ин-т /СССР/. - N 4230776/28 - 14; Заявлено 15.04.87; Оpubл. 15.04.89.
6. Астапенко В.Г., Максимов С.С. Ошибки и осложнения в хирургии "острого живота". - Минск: Вышейшая школа, 1982.- 188 с.
7. Аталкев А.Е., Елисеева М.Р., Файн С.И. Влияние иммунокоррекции Т-активином на состояние иммунного статуса пожилых больных с осложненной дуоденальной язвой до- и в отдаленные сроки после различных операций // 1 Всесоюзный Иммунологический съезд.: Тез. докл.- М., 1989.- Т.2.- С.188.
8. Афонина С.Н., Шалаева Г.В., Бовбас Е.И. Влияние эмоционально-болевого стресса на содержание биогенных аминов в лимфоцитах тимуса, селезенки и лимфатических узлов: Тез. докл. Всесоюз. конф. "Стресс и иммунитет" 31 авг. -1 сент. 1989, - Ростов на Дону, 1989, С.105.
9. Барановский А.Ю., Успенский В.М., Ващенко В.М. Прогностическая значимость исследования клеточного иммунитета при язвенных поражениях желудка // Тер. архив.- 1989.- N 2.- С.21-23.
10. Барцев С.И., Охонин В.А. Адаптивные сети обработки информации // Препринт Ин-та физики СО АН СССР, N 59Б. Красноярск, 1986.- 20 с.
11. Бедревский М.А., Гамкрелидзе С.А., Федченко О.И. Элементная база нейрокомпьютеров // Зарубежная радиоэлектроника.- 1991.- N.6.- С.45-49.
12. Бейшеналиев А.С., Балабекова А.К., Осмоналиев А.К. Показатели иммунобиологической реактивности при осложненных формах язвенной болезни // 4 Всесоюзный Съезд гастроэнтерологов.: Тез. докл. - Москва, Ленинград, 1990.- Т.1.- С.137-138.
13. Болезни сердца и сосудов. Под ред. Е.И.Чазова. М.: Медицина, 1992.- Т.2.- С.90.
14. Брайнес С.Н., Шрайбер М.И., Браиловский В.Л. и др. О диагностике хронического аппендицита с помощью алгоритма распознавания на ЭВМ // Экспериментальная хирургия и анестезиология.- 1967.- N.5.- С.26-28.
15. Бровкина А.Ф. Диагностика и лечение опухолей хориоидеи // Актуальные проблемы офтальмологии: Сб. науч. работ.- М.: Медицина, 1981.- С.211-216.

16. Бутакова Е.В., Миньков А.С. Исследование пигмента ресниц в диагностике увеальных меланом // Актуальные вопросы офтальмологии. Иркутск, 1994.- С.13-14.
17. Быховский М.Л. Метод фазового интервала в проблеме диагностики // Экспериментальная хирургия и анестезиология.- 1962.- N.2.- С.16-19.
18. Быховский М.Л., Вишневский А.А., Харнас С.Ш. Вопросы построения диагностического процесса при помощи математических машин // Экспериментальная хирургия и анестезиология.- 1961.- N.4.- С.3-15.
19. Вальд А. Последовательный анализ. М.: Физматгиз, 1960.- 76 с.
20. Виноградов В.В. Хирургия панкреатита. М.: Медицина, 1974.- 95 с.
21. Воробьева Т.А., Салупере В.П., Уйбор М. Реакции гуморального и клеточного иммунитета при язвенной болезни в зависимости от состояния слизистой оболочки желудка // Тер. архив.- 1985.- N.9.- С.95-98.
22. Галкина О.В., Альперина Е.Л., Подгорная Е.К. и др. Изменение уровня допамина и его метаболитов в структурах мозга и иммунокомпетентных органах при формировании иммунного ответа // Бюллет. эксп. биол. и мед.- 1990.- N.7.- С.66-68.
23. Гельфанд И.М., Губерман Ш.А., Гиндикин С.Г. и др. Некоторые задачи классификации и прогнозирования из различных областей медицины.- Вопросы кибернетики. Задачи медицинской диагностики и прогнозирования с точки зрения математика. М., 1985.- С.110-125.
24. Гервасиев В.Б., Полушкин Б.В., Косихина Н.К., Быков В.М. Системные и регионарные изменения иммунологических показателей у больных тромбангиитом нижних конечностей // Хирургия.- 1986.- N.12.- С.77-81.
25. Гилев С.Е., Горбань А.Н., Миркес Е.М. Малые эксперты и внутренние конфликты в обучаемых нейронных сетях // Доклады Академии Наук СССР.- 1991.- Т.320, N.1.- С.220-223.
26. Горбань А.Н. Обучение нейронных сетей. М.: Параграф, 1990.- 160 с.
27. Граков Б.С., Лубенский Ю.М., Нихенсон Р.А. Методы диагностики и интенсивной терапии в абдоминальной хирургии. Красноярск: Издательство Красноярского университета, 1992.- 236 с.
28. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978.- 294 с.
29. Дубинская Л.Р., Лещев Е.В. Радиофосфорный тест как метод оценки эффективности органосохранного лечения внутриглазных опухолей // Диагностика и лечение внутриглазных опухолей: Сб. науч. тр. Междунар. симпоз. по офтальмоонкологии, Москва, 30 окт - 1 нояб. 1984.- М., 1986.- С.48-50.
30. Дюжиков А.А. Обоснование патогенетического и хирургического лечения облитерирующего эндартериита (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис.... докт. мед. наук.- М., 1980.- С.38.
31. Ермаков Е.В., Чернов А.П., Цызык А.И. и др. Анализ госпитальной летальности при инфаркте миокарда // Сов. мед.- 1979.- N 9.- С.8-12.
32. Захарова Г.Н., Симпатэктомия и ее роль в комплексном лечении облитерирующего эндартериита // Хирургия.- 1969.- N.10.- С.114-119.
33. Карнищенко Н.Н., Дюжиков А.А., Поляк А.И. Облитерирующий эндартериит (патогенез, диагностика, клиника и лечение) // Ростов: Изд. Ростовск. ун-та, 1985.- 280 с.
34. Кирсанов Э.Ю. Оценка производительности нейрокомпьютеров // Нейрокомпьютер.- 1992.- N.2.- С.37-42
35. Кожевников В.С., Волчек И.А. Функциональная активность субклассов Т-лимфоцитов и их роль в патогенезе вторичных иммунодефицитов // Функциональные характеристики циркулирующего пула иммунокомпетентных клеток: Сб. науч. тр. - Новосибирск, 1984.- С.11-17.
36. Колесов В.И. Острый аппендицит. - М.: Медицина, 1959.- 110 с.
37. Коптев В.И. Изотоподиагностика Р-32 в офтальмоонкологии // Диагностика, клиника и лечение в офтальмоонкологии: Сб. науч. работ - Оренбург, 1982.- С.21-22.
38. Копьев В.Ю., Шептулин Л.А. Проблемы иммунологии язвенной болезни // Клиническая медицина.- 1988.- N.5.- С.20-25.
39. Котелянский Э.О. Внутриглазные опухоли.- М.: Медицина, 1974.- 223 с.
40. Костюк Ф.Ф. Инфаркт миокарда.- Красноярск: Офсет, 1993.- 224 с.
41. Кравченко П.В. Резекция поджелудочной железы: Автореф. дис. ... Докт. мед. наук. - Горький, 1954.- 50 с.
42. Кривицкий Д.И., Шуляренко В.А., Параций Ф.Ф. и др. Состояние иммунной реактивности у больных с язвенной болезнью, осложненной пенетрацией // Врачебное дело.- 1988.- N.6.- С.67-69.
43. Крышень В.П., Шамшонкова Т.П., Вчерашняя Н.Н. Состояние иммунологической реактивности при экспериментальной язве желудка // Физиологический журнал.- 1987.- N.1.- С.88-90.
44. Кушаковский М.С. Аритмии сердца.- Санкт-Петербург: Гиппократ, 1992.- 544 с.

45. Лазарев И.А., Русаков В.И., Ткачева Т.Н. Иммунопатологические изменения у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и их иммунокоррекция // 4 Всесоюзный Съезд гастроэнтерологов.: Тез. докл. - Москва, Ленинград, 1990.- Т.1.- С.702-703.
46. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Дискретно-динамический анализ - новый метод оценки иммунного статуса человека // Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Иммунология.- 1988.- Т.22.- С.147-170.
47. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. - М.: Наука, 1990.- 224 с.
48. Левандо В.А., Суздальский Р.С., Кассиль Г.Н. и др. Стрессорные иммунодефициты у человека // Успехи физиологических наук.- 1990.- Т.21, N.3.- С.79-97.
49. Лозовой В.П., Кожевников В.С., Волчек И.А. и др. Методы исследования Т-системы иммунитета в диагностике вторичных иммунодефицитов при заболеваниях и повреждениях.- Томск, 1986. 18 с.
50. Лозовой В.П., Шергин С.М. Структурно-функциональная организация иммунной системы.- Новосибирск, 1981.- 226 с.
51. Лохман В.Ф., Спасюк В.В. Рентгеноэндоваскулярная деструкция надпочечников в клинике внутренних болезней // Новые технологии в рентгенохирургии. Тез. IX Всесоюзного симпозиума (с участием иностранных специалистов), Москва, 2-3 октября 1989 г.- М., 1989.- С.129-130.
52. Малов Ю.С. Состояние иммунитета у больных язвенной болезнью // Врачебное дело.- 1990.- N.1.- С.19-22.
53. Марасанов В.В. Математические модели дифференциальной диагностики заболеваний. Кишинев: Штиинца, 1973.- 62 с.
54. Масалович А.И. От нейрона к нейрокомпьютеру // Журнал доктора Добба.- 1992.- N.1.- С.20-24.
55. Мышкин К.И. Математическое моделирование в обучении клинической хирургии // Математическое моделирование в клинической хирургии. Саратов.- 1969.- С.108-111.
56. Назаров Б.В. Прогностические аспекты некоторых нарушений ритма и проводимости при остром инфаркте миокарда: Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Новосибирск, 1982.- 22 с.
57. Назаров Ю.И. Диагностическая система распознавания некоторых острых хирургических заболеваний органов брюшной полости: Дис....канд. мед. наук.- Красноярск, 1972.- 206 с.
58. Недвецкая Л.М., Прозоровская К.Н., Ахмедов М.М. Иммунологические аспекты язвенной болезни // Советская медицина.- 1987.- N.3.- С.32-36.
59. Нестеров В.С. Клиника болезней сердца и сосудов.- Киев: Здоров'я, 1974.- 512 с.
60. Нивинская М.М. Клиника и лечение меланом.- М., 1970.- С.7-9.
61. Нифантьев О.Е. Механическая непроходимость кишечника. Красноярск: Издательство Красноярского университета, 1989.- 208 с.
62. Нифантьев О.Е. Острый холецистит. - Красноярск: Издательство Красноярского университета, 1990.- 205с.
63. Опухоли глаза, его придатков и орбиты. / под ред. Н.А.Пучковской - Киев: Здоров'я, 1978. - 230 с.
64. Парин В.В., Баевский Р.М. Медицина и техника.- М.: Знание, 1968.- С.36-49.
65. Переверзев-Орлов В.С. Советчик специалиста. Опыт разработки партнерской системы // М.: Наука, 1990.- 133 с.
66. Подосинников И.С., Чухловина М.Л. Метаболизм и функция лимфоцитов при первичных иммунодефицитных состояниях // Иммунология.- 1986.- N.4.- С.30-38.
67. Покровский А.В. Клиническая ангиология.- М.: Медицина, 1979.- 368 с.
68. Покровский А.В., Дан В.Н., Хоровец А.Г. и др. Артериализация венозного кровотока стопы в лечении тяжелой ишемии у больных с окклюзиями артерий голени и нефункционирующей плантарной дугой // Хирургия.- 1990.- N.5.- С.35-42.
69. Поляков П.И. Острая хирургическая патология органов брюшной полости. Новосибирск: Наука, 1982.- 246 с.
70. Постнова Т.Б. Информационно-диагностические системы в медицине. М.: Наука, 1972.- 233 с.
71. Ротков И.Л. Диагностические и тактические ошибки при остром аппендиците. М.: Медицина, 1988.- 208 с.
72. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1981. 288 с.
73. Руфанов И.Г. Панкреатиты в связи с воспалительными процессами желчных путей и пузыря.- М., 1925.- 95 с.
74. Савельев В.С., Буянов В.М., Хрущева В.М. Изменения в свертывающей и антисвертывающей системах крови у больных желудочно-кишечными кровотечениями язвенной этиологии.- Тезисы докладов 9-го пленума правления Всесоюзного общества хирургов.- Тбилиси, 1966.- С.53-55.
75. Савушкин С.А. Нейросетевые экспертные системы // Нейрокомпьютер.- 1992.- N.2.- С.29-36.

76. Савченко А.А., Захарова Л.Б., Кондаков А.Е. Метаболизм лимфоцитов и иммунологические параметры крови у жителей Заполярья, здоровых и часто болеющих острыми респираторными заболеваниями // Иммунология.- 1991.- N.6.- С.46-48.
77. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биолюминесцентным методом // Лаб. дело.- 1989.- N.11.- С.23-25.
78. Сапронов П.М. Иммунология желудочно-кишечного тракта.- Л., 1987.- 159 с.
79. Сергеев С.А., Гладкий А.П., Зотов Л.А. Язвенная болезнь. - М., 1983.- С.50-55.
80. Скрипниченко Д.Ф. Итоги деятельности хирургической службы УССР за 10 лет.- Труды X пленума хирургов Украины.- Киев, 1964.- С.30-39.
81. Скрипниченко Д.Ф. Неотложная хирургия брюшной полости.- Киев, 1966.- 120 с.
82. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Хирургическая инфекция. - М.: Медицина, 1991.- 560 с.
83. Тепляков А.Т., Гаргапеева А.А. Ишемия и инфаркт миокарда. Томск: Изд. Томск. ун-та, 1994.- 406 с.
84. Терентьева Л.С., Котелянский Э.О. и др. Диагностика и лечение внутриглазных опухолей: Метод. рекоменд.- Одес. НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова. Ужгор. гос. ун-т.- Одесса, 1979.- 29 с.
85. Ткаченко Г.К. Организация хирургической помощи в Казахстане.- Актуальные вопросы абдоминальной и сосудистой хирургии.- Актыбинск, 1974.- С.3-5.
86. Томов Л., Томов Ил. Нарушения ритма сердца // Пер. с болг.- София: Медицина и физкультура, 1976.- 276 с.
87. Успенский В.М., Валуевич В.В., Новикова И.А. Клеточный иммунитет и его коррекция у больных с предъязвенным состоянием // Врачебное дело.- 1987.- N.9.- С.40-42.
88. Федоров А. Borland Pascal: Практическое использование Turbo Vision 2.0. - Киев: Диалектика, 1993.- 272 с.
89. Федоров А., Рогаткин Д. Borland Pascal в среде Windows.- Киев: Диалектика, 1993.- 656 с.
90. Фонсова Е.А. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда у мужчин в возрасте до 60 лет: Дис....канд. мед. наук.- М., 1989.- 164 с.
91. Фурно Г., Дас Д., Спренгер Г. и др. Микрокомпьютерные медицинские системы: проектирование и применение. Пер. с англ., М.: Мир, 1983.- 541 с.
92. Халфен Э.Ш., Яценко К.С., Заферман Д.М. Математическое прогнозирование исходов инфаркта миокарда // Клин. мед.- 1967.- N.7.- С.9-16.
93. Хлевная Н.В., Головина Т.Э. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующего лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // 4 Всесоюзный Съезд гастроэнтерологов.: Тез. докл. - Москва, Ленинград, 1990.- Т.1.- С.627-629.
94. Чумаков А.А. Диагностика острого перитонита с помощью электронно-вычислительных машин: Дис....канд. мед. наук.- Ярославль, 1971.- 202 с.
95. Чухриенко Д.П. Непроходимость кишечника.- Киев: Здоров'я, 1958.- 155 с.
96. Шварц Э., Трис Д. Программы, умеющие думать // Бизнес Уик.- 1992.- N.6.- С.15-18.
97. Штейн Л.Б. Опыт прогнозирования в медицине с помощью ЭВМ.- Л.: Ленинградский университет, 1987.- 146 с.
98. Шульман В.А. Осложнения инфаркта миокарда. Методические указания для самостоятельной работы студентов.- Красноярск, 1990.- 22 с.
99. Шульман В.А., Костюк Ф.Ф., Назаров Б.В. и др. Мерцательная аритмия при инфаркте миокарда // Кардиология.- 1975.- N.11.- С.117.
100. Элькин М.А. Острый живот. М.: Медицина, 1981.- 266 с.
101. Яругский Е.Е. Диагностика острых заболеваний и травм живота на догоспитальном этапе. - Ташкент: Медицина, 1983.- 172 с.
102. Abeyratne U.R., Kinouchi Y., Oki H. et al. Artificial neural networks for source localization in the human brain // Brain Topogr.- 1991.- V.4, N.1.- P.3-21.
103. Ajay F. A unified framework for using neural networks to build QSARs // J. Med. Chem.- 1993.- V.36, N.23.- P.3565-3571.
104. Akay M. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease using a neural network algorithm // Biol. Cybern.- 1992.- V.67, N.4.- P.361-367.
105. Akay M., Welkowitz W. Acoustical detection of coronary occlusions using neural networks // J. Biomed. Eng.- 1993.- V.15, N.6.- P.469-473.

- 106.Albuquerque R.R., Delgado L., Correia P. et al. Circulating immune complexes in Buerger's Disease. Endarteritis obliterans in young men // J. Cardiovasc. Surg.- 1989.- V.30, N.5.- P.821-825.
- 107.Allen J., Murray A.. Development of a neural network screening aid for diagnosing lower limb peripheral vascular disease from photoelectric plethysmography pulse waveforms // Physiol. Meas.- 1993.- V.14, N.1.- P.13-22.
- 108.Alvager T., Smith T.J., Vijai F. Neural-network applications for analysis of adverse drug reactions // Biomed. Instrum. Technol.- 1993.- V.27, N.5.- P.408-411.
- 109.Amari S.-I. The Brain and Computer // Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.- Nagoya, 1993.- V.1.- P.7-8.
- 110.Andreassen H., Bohr H., Bohr J. et al. Analysis of the secondary structure of the human immunodeficiency virus (HIV) proteins p17, gp120, and gp41 by computer modelling based on neural network methods // J. Acquir. Immune Defic. Syndr.- 1990.- V.3, N.6.- P.615-622.
- 111.Asada N., Doi K., MacMahon H. et al. Potential usefulness of an artificial neural networks for differential diagnosis of interstitial lung diseases: pilot study // Radiology.- 1990.- V.177, N.3.- P.857-860.
- 112.Asanovic K., Beck J., Feldman J. et al. Designing a connectionist network supercomputer // Int. J. Neural Syst.- 1993.- V.4, N.4.- P.317-326.
- 113.Asary K.V., Eswaran C. A Self-organizing Neural Network for Multidimensional Mapping and Classification of Multiple Valued Data // Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.- Nagoya, 1993.- V.2.- P.2488-2491.
- 114.Ashutosh K., Lee H., Mohan C.K et al. Prediction criteria for successful weaning from respiratory support: statistical and connectionist analyses // Crit. Care Med.- 1992.- V.20, N.9.- P.1295-1301.
- 115.Astion M.L., Wener M.H., Thomas R.G., Hunder G.G., Bloch D.A. Application of neural networks to the classification of giant cell arteritis // Arthritis Reum.- 1994.- V.37, N.5.- P.760-770.
- 116.Astion M.L., Wilding P. Application of neural networks to the interpretation of laboratory data in cancer diagnosis // Clin. Chem.- 1992.- V.38, N.1.- P.34-38.
- 117.Atamanchuk Z.M., Petrov A.A. Some problems of building and learning of neural networks while creating user's expert system // The RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers, Rostov-on-Don, Russia, October 7-10, 1992.- Rostov/Don, 1992.- V.2.- P.1133-1135.
- 118.Aynsley M., Hofland A., Morris A.J. et al. Artificial intelligence and the supervision of bioprocesses (real-time knowledge-based systems and neural networks) // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.- 1993.- N.48.- P.1-27.
- 119.Babel W., Hetterich N., Muller T. Classification of oxygen transport to tissue with neural networks // Adv. Exp. Med. Biol.- 1992.- V.317.- P.681-687.
- 120.Barreto J.M., De-Azevedo F.M. Connectionist expert systems as medical decision aid // Artif. Intell. Med.- 1993.- V.5, N.6.- P.515-523.
- 121.Barschdorff D., Ester S., Dorsel T et al. Phonographic diagnostic aid in heart defects using neural networks // Biomed. Tech. Berlin.- 1990.- V.35, N.11.- P.271-279.
- 122.Bastiaanssen E.H., Vanderschoot J., Van-Leeuwen J.L. Learning procedure in a neural control model for the urinary bladder // Neurorol. Urodyn.- 1993.- V.12, N.3.- P.285-288.
- 123.Baxt W.G. A neural network trained to identify the presence of myocardial infarction bases some decisions on clinical associations that differ from accepted clinical teaching // Med. Decis. Making.- 1994.- V.14, N.3.- P.217-222.
- 124.Baxt W.G. Analysis of the clinical variables driving decision in an artificial neural network trained to identify the presence of myocardial infarction // Ann. Emerg. Med.- 1992.- V.21, N.12.- P.1439-1444.
- 125.Baxt W.G. Complexity, chaos and human physiology: the justification for non-linear neural computational analysis // Cancer Lett.- 1994.- V.77, N.2-3.- P.85-93.
- 126.Baxt W.G. Use of an artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction // Ann. Intern. Med.- 1991.- V.115, N.11.- P.843-848.
- 127.Beal J.M. The acute abdomen // Davis-Christopher Textbook of Surgery. Philadelphia: W.B.Saunders, 1982.- 875 p.
- 128.Beaune J. Le pronostic vital de l'infarctus du myocarde a 1 et 6 mois. Etude statistique de la valeur previsionnelle des donnees recueillies a la phase aigue et unite de soins intensifs a propos de 312 cas.- Lyon: These Medicine, 1972.- 144 p.
- 129.Becraft W.R. Diagnostic applications of artificial neural networks // Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.- Nagoya, 1993.- V.2.- P.2807-2810.
- 130.Bedenbaugh P., Gerstein G.L. Rectification of correlation by a sigmoid nonlinearity // Biol. Cybern.- 1994.- V.70, N.3.- P.219-225.

131. Bengio Y., Pouliot Y. Efficient recognition of immunoglobulin domains from amino acid sequences using a neural network // *Comput. Appl. Biosci.*- 1990.- V.6, N.4.- P.319-324.
132. Berrios G.E., Chen E.Y. Recognising psychiatric symptoms. Relevance to the diagnostic process // *Br. J. Psychiatry.*- 1993.- V.163.- P.308-314.
133. Bertolucci E., Mariotti R., Biadi O. et al. Two different neural network models for coronary artery disease classification // *Eur. Heart J.*- 1993.- V.14.- Abstr. Supplement XVth Congress of the European Society of Cardiology, August, 1993.- (348).- P.23.
134. Bignone F.A.. Cells-gene interactions simulations on a coupled map lattice // *J. Theor. Biol.*- 1993.- V.161, N.2.- P.231-249.
135. Binns M.D., Clough F.J., Garth S.C. An architecture for fully integrated large scale neural networks // *Int. J. Neural Syst.*- 1993.- V.4, N.4.- P.327-332.
136. Bisset L.R., Fierz W. Using a neural network to identify potential HLA-DR1 binding sites within proteins // *J. Mol. Recognit.*- 1993.- V.6, N.1.- P.41-48.
137. Borrett D.S., Yeap T.H., Kwan H.C. Neural networks and Parkinson's disease // *Can. J. Neurol. Sci.*- 1993.- V.20, N.2.- P.107-113.
138. Bortolan G., Willems J.L. Diagnostic ECG classification based on neural networks // *J. Electrocardiol.*- 1993.- V.26, Suppl.- P.75-79.
139. Brewer R.J., Golden G.T., Hitch D.C. et al. Abdominal pain. An analysis of 1000 consecutive cases in a university hospital emergency room // *Am. J. Surg.*- 1976.- N.131.- P.219-223.
140. Budilova E.V., Teriokhin A.T. Endocrine networks // *The RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers*, Rostov-on-Don, Russia, October 7-10, 1992.- Rostov/Don, 1992.- V.2.- P.729-737.
141. Bugliosi R., Tribalto M., Avvisati G. et al. Classification of patients affected by multiple myeloma using a neural network software // *Eur. J. Haematol.*- 1994.- V.52.- N.3.- P.182-183.
142. Burke H.B. Artificial neural networks for cancer research: outcome prediction // *Semin. Surg. Oncol.*- 1994.- V.10, N.1.- P.73-79.
143. Cagnoni S., Coppini G., Rucci M. et al. Neural network segmentation of magnetic resonance spin echo images of the brain // *J. Biomed. Eng.*- 1993.- V.15, N.5.- P.355-362.
144. Carrie J.R. Evaluation of a neural network model of amnesia in diffuse cerebral atrophy // *Br. J. Psychiatry.*- 1993.- V.163.- P.217-222.
145. Chae Y.M., Jang T.Y., Park I.Y. et al. The development of a decision support system for diagnosing nasal allergy // *Yonsei Med. J.*- 1992.- V.33, N.1.- P.72-80.
146. Chan K.H., Johnson K.A., Becker J.A. et al. A neural network classifier for cerebral perfusion imaging // *J. Nucl. Med.*- 1994.- V.35, N.5.- P.771-774.
147. Chawanya T., Aoyagi T., Nishikawa I. et al. A model for feature linking via collective oscillations in the primary visual cortex // *Biol. Cybern.*- 1993.- V.68, N.6.- P.483-490.
148. Chen E.Y. Neural network model of amnesia // *Br. J. Psychiatry.*- 1994.- N.164.- P.125-126.
149. Chiou Y.S., Lure Y.M. Hybrid lung nodule detection (HLND) system // *Cancer Lett.*- 1994.- V.77, N.2-3.- P.119-126.
150. Cho S., Reggia J.A. Multiple disorder diagnosis with adaptive competitive neural networks // *Artif. Intell. Med.*- 1993.- V.5, N.6.- P.469-487.
151. Clark J.W. Neural network modelling // *Phys. Med. Biol.*- 1991.- V.36, N.10.- P.1259-1317.
152. Cohen I.L., Sudhalter V., Landon-Jimenez D. et al. A neural network approach to the classification of autism // *J. Autism Dev. Disord.*- 1993.- V.23, N.3.- P.443-466.
153. Cohen J.D., Servan-Schreiber D. A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia // *Schizophr. Bull.*- 1993.- V.19, N.1.- P.85-104.
154. Cohen M.E., Hudson D.L., Banda P.W. et al. Neural network approach to detection of metastatic melanoma from chromatographic analysis of urine // *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care.*- 1991.- P.295-299.
155. Corti R.E., Doweck J., Ferro F. et al. Aspectos geneticos de la enfermedad ulcrosa gastroduodenal // *Prensa med. argent.*- 1986.- V.73, N.15.- P.642-645.
156. Crawford J.D., Vilis T. Modularity and parallel processing in the oculomotor integrator // *Exp. Brain Res.*- 1993.- V.96, N.3.- P.443-456.

- 157.Dassen W., Mulleneers R., Den Dulk K. Does randomization influence the interpretation of the electrocardiogram by an artificial neural network? // Eur. Heart J.- 1993.- V.14.- Abstr. Supplement XVth Congress of the European Society of Cardiology, August, 1993.- (P952).- P.159.
- 158.Dassen W., Mulleneers R., Den Dulk K. et al. Artificial neural networks and ECG interpretation. Use and abuse // J. Electrocardiol.- 1993.- V.26, Suppl.- P.61-65.
- 159.Davis G.E., Lowell W.E., Davis G.L. A neural network that predicts psychiatric length of stay // MD Comput.- 1993.- V.10, N.2.- P.87-92.
- 160.Delahunty A., Morice R., Frost B. Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia // Psychol. Med.- 1993.- V.23, N.1.- P.221-227.
- 161.Doig G.S., Inman K.J., Sibbald W.J. et al. Modeling mortality in the intensive care unit: comparing the performance of a back-propagation, associative-learning neural network with multivariate logistic regression // Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care.- 1993.- P.361-365.
- 162.Doricchi F., Guariglia C., Paolucci S. et al. Disturbances of the rapid eye movements (REMs) of REM sleep in patients with unilateral attentional neglect: clue for the understanding of the functional meaning of REMs // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.- 1993.- V.87, N.3.- P.105-116.
- 163.Doyle H.R., Dvorchik I., Mitchell S. et al. Predicting outcomes after liver transplantation. A connectionist approach // Ann. Surg.- 1994.- V.219, N.4.- P.408-415.
- 164.Dubchak I., Holbrook S.R., Kim S.H. Prediction of protein folding class from amino acid composition // Proteins.- 1993.- V.16, N.1.- P.79-91.
- 165.Dwarakanath S., Ferris C.D., Pierre J.W. et al. A neural network approach to the early detection of cancer // Biomed. Sci. Instrum.- 1994.- V.30.- P.239-243.
- 166.Ebell M.H. Artificial neural networks for predicting failure to survive following in-hospital cardiopulmonary resuscitation // J. Fam. Pract.- 1993.- V.36, N.3.- P.297-303.
- 167.Edenbrandt L., Devine B., Macfarlane P.W. Classification of electrocardiographic ST-T segments - human expert vs artificial neural network // Eur. Heart J.- 1993.- V.14, N.4.- P.464-468.
- 168.Erb R.J. Introduction to backpropagation neural network computation // Pharm. Res.-1993.- V.10, N.2.- P.165-170.
- 169.Ercal F., Chawla A., Stoeker W.V. et al. Neural network diagnosis of malignant melanoma from color images // IEEE Trans. Biomed. Eng.- 1994.- V.41, N.9.- P.837-845.
- 170.Erler B.S., Hsu L., Truong H.M. et al. Image analysis and diagnostic classification of hepatocellular carcinoma using neural networks and multivariate discriminant functions // Lab. Invest.- 1994.- V.71, N.3.- P.446-451.
- 171.Errington P.A., Graham J. Application of artificial neural networks to chromosome classification // Cytometry.- 1993.- V.14, N.6.- P.627-639.
- 172.Evans S.J., Hastings H., Bodenheimer M.M. Differentiation of beats of ventricular and sinus origin using a self-training neural network // PACE Pacing Clin. Electrophysiol.- 1994.- V.17, N.4.- P.611-626.
- 173.Farrugia S., Yee H., Nickolls P. Implantable cardioverter defibrillator electrogram recognition with a multilayer perceptron // PACE Pacing Clin. Electrophysiol.- 1993.- V.16.- P.228-234.
- 174.Ferran E.A., Ferrara P. Clustering proteins into families using artificial neural networks // Comput. Appl. Biosci.- 1992.- V.8, N.1.- P.39-44.
- 175.Fetz E.E. Cortical mechanisms controlling limb movement // Curr. Opin. Neurobiol.- 1993.- V.3, N.6.- P.932-939.
- 176.Floyd C.E.Jr., Lo J.Y., Yun A.J. et al. Prediction of breast cancer malignancy using an artificial neural network // Cancer.- 1994.- V.74, N.11.- P.2944-2948.
- 177.Forrest D.V., Flory M.J., Anderson S. Neural network programming // N.Y.State J. Med.- 1991.- V.91, N.12.- P.553.
- 178.Fu H.C., Shann J.J. A fuzzy neural network for knowledge learning // Int. J. Neural Syst.- 1994.- V.5, N.1.- P.13-22.
- 179.Fujita H., Horita K., Endo T. et al. Neural Network Approach to Classification of Benign and Malignant Tumours in Mammograms // Med. Imag. Tech.- 1992.- V.10.- P.126-129.
- 180.Fujita H., Katafuchi T., Uehara T. et al. Application of artificial neural network to computer-aided diagnosis of coronary artery disease in myocardial SPECT bull's-eye images // J. Nucl. Med.- 1992.- V.33, N.2.- P.272-276.
- 181.Galushkin A.I., Savushkin S.A. Neural network expert system // The RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers, Rostov-on-Don, Russia, October 7-10, 1992.- Rostov/Don, 1992.- V.2.- P.1116-1123.
- 182.Galushkin A.I., Sudarikov V.A., Shabanov E.V. Neuromathematic: the methods of solving problems on neurocomputers // The RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers, Rostov-on-Don, Russia, October 7-10, 1992.- Rostov/Don, 1992.- V.2.- P.1179-1188.

183. Gabriel G., Schizas C.N., Pattichis C.S. et al. Qualitative Morphological Analysis of Muscle Biopsies Using Neural Networks // Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.- Nagoya, 1993.- V.1.- P.943-946.
184. Garis H. Neurite Networks. The Genetic Programming of Cellular Automata Based Neural Nets which grow // Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.- Nagoya, 1993.- V.2.- P.2921-2924.
185. Gerloff D.L., Jenny T.F., Knecht L.J. et al. A secondary structure prediction of the hemorrhagic metalloprotease family // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1993.- V.194, N.1.- P.560-565.
186. Gilev S.E., Gorban A.N., Mirkes E.M. Several Methods for Accelerating the Training Process of Neural Networks in Pattern Recognition // Advances in Modelling & Analysis, AMSE Press.- 1992.- V.12, N.4.- P.29-53.
187. Gilev S.E., Gorban A.N., Mirkes E.M. Small Experts and Internal Conflicts in Learnable Neural Networks // Advances in Modelling & Analysis, AMSE Press.- 1992.- V.24, N.1.- P.45-50.
188. Gindi G.R., Darken C.J., O'Brien K.M. et al. Neural network and conventional classifiers for fluorescence-guided laser angioplasty // IEEE Trans. Biomed. Eng.- 1991.- V.38, N.3.- P.246-252.
189. Goldbaum M.H., Sample P.A., White H. et al. Interpretation of automated perimetry for glaucoma by neural network // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.- 1994.- V.35, N.9.- P.3362-3373.
190. Goldberg V., Manduca A., Ewert D.L. et al. Improvement in specificity of ultrasonography for diagnosis of breast tumours by means of artificial intelligence // Med. Phys.- 1992.- V.19, N.6.- P.1475-1481.
191. Gonzales L.P., Arnaldo C.M. Classification of drug-induced behaviors using a multi-layer feed-forward neural network // Comput. Methods Programs Biomed.- 1993.- V.40, N.3.- P.167-173.
192. Gorban A.N. Neurocomputing in Siberia // Advances in Modelling & Analysis, AMSE Press.- 1992.- V.34, N.2.- P.21-28.
193. Gorban A.N., Waxman C. How many neurons are sufficient to elect the U.S.A. president? Two! // Preprint N 191B, Russian Academy of Sciences, Sib. Branch, Institute of Biophysics.- Krasnoyarsk, 1992.- 29 p.
194. Graham J., Errington P., Jennings A. A neural network chromosome classifier // J. Radiat. Res.- 1992.- N.33.- P.250-257.
195. Greenhut S.E., Jenkins J.M., MacDonald R.S. A stochastic network model of the interaction between cardiac rhythm and artificial pacemaker // IEEE Trans. Biomed. Eng.- 1993.- V.40, N.9.- P.845-858.
196. Gross G.W., Boone J.M., Greco-Hunt V. et al. Neural networks in radiologic diagnosis. II. Interpretation of neonatal chest radiographs // Invest. Radiol.- 1990.- V.25, N.9.- P.1017-1023.
197. Guo Z., Durand L.G., Lee H.C. et al. Artificial neural networks in computer-assisted classification of heart sounds in patients with porcine bioprosthetic valves // Med. Biol. Eng. Comput.- 1994.- V.32, N.3.- P.311-316.
198. Hagen B., Lohse S. Clinical and radiological aspects of Buerger's disease // Cardiovasc. Intervent. Radiol.- 1984.- V.7, N.6.- P.283-293.
199. Hallett J.W., Greenwood L.H., Robison J.G. Lower extremity arterial disease in young adults // Ann. Surg.- 1985.- V.202, N.5.- P.647-652.
200. Hamilton A., Churcher S., Edwards P.J. et al. Pulse stream VLSI circuits and systems: the EPSILON neural network chipset // Int. J. Neural Syst.- 1993.- V.4, N.4.- P. 395-405.
201. Hart A., Wyatt J. Evaluating black-boxes as medical decision aids: issues arising from a study of neural networks // Med. Inf. Lond.- 1990.- V.15, N.3.- P.229-236.
202. Harvey R.M. Nursing diagnosis by computers: an application of neural networks // Nurs. Diagn.- 1993.- V.4, N.1.- P.26-34.
203. Henning H., Gilpin E.A., Cowell J.W. et al. Prognosis after acute myocardial infarction. A multivariate analysis of mortality and survival // Circulation.- 1979.- V.59.- P.1124-1130.
204. Hernandez C.A., Espi J., Nakayama K. How to choose the training data for neural network medical diagnosis systems // Biomed. Sci. Instrum.- 1993.- N.29.- P.283-290.
205. Herrmann M., Ruppert E., Usher M. A neural model of the dynamic activation of memory // Biol. Cybern.- 1993.- V.68, N.5.- P.455-463.
206. Hirahara M., Nagano T. A neural network model for visual motion detection that can explain psychophysical and neurophysiological phenomena // Biol. Cybern.- 1993.- V.68, N.3.- P.247-252.
207. Hod H., Lew A.S., Keltai M. et al. Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion // Circulation.- 1987.- V.75, N.1.- P.146-150.
208. Hoher M., Kestler H.A., Palm G. et al. Neural network based QRS classification of the signal averaged electrocardiogram // Eur. Heart J.- 1994.- V.15.- Abstr. Supplement XII-th World Congress Cardiology (734).- P.114.

- 209.Hoher M., Kestler H.A., Weismuller P. et al. Neural Networks and single lead late potentials analysis of the signal averaged electrocardiogram // *Eur. Heart J.*- 1993.- V.14.- Abstr. Supplement XVth Congress of the European Society of Cardiology, August, 1993.- (P2510).- P.449.
- 210.Hoshino Sh., Nakayama K., Igary T. et al. Long-term results of omental transplantation for chronic occlusive arterial diseases // *Int. Surg.*- 1983.- V.68, N.1.- P.47-50.
- 211.Hsu W., Hsu L.S., Tenorio M.F. The ClusNet algorithm and time series prediction // *Int. J. Neural Syst.*- 1993.- V.4, N.3.- P.247-255.
- 212.Hu Y.H., Tompkins W.J., Urrusti J.L. et al. Applications of artificial neural networks for ECG signal detection and classification // *J. Electrocardiol.*- 1993.- V.26, Suppl.- P.66-73.
- 213.Hudgins B., Parker P., Scott R.N. A new strategy for multifunction myoelectric control // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*- 1993.- V.40, N.1.- P.82-94.
- 214.Hussain A.S., Johnson R.D., Vachharajani N.N. et al. Feasibility of developing a neural network for prediction of human pharmacokinetic parameters from animal data // *Pharm. Res.*- 1993.- V.10, N.3.- P.466-469.
- 215.Hussain A.S., Yu X.Q., Johnson R.D. Application of neural computing in pharmaceutical product development // *Pharm. Res.*- 1991.- V.8, N.10.- P.1248-1252.
- 216.Ichihashi H., Miyoshi T., Nagasaka K. Computed Tomography by Neuro-Fuzzy Inversion // *Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks*, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.- Nagoya, 1993.- V.1.- P.709-712.
- 217.Jamieson P.W. A computational model of levodopa pharmacodynamics in Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.*- 1991.- V.14, N.6.- P.498-513.
- 218.Jennings A.M., Graham J. A neural network approach to automatic chromosome classification // *Phys. Med. Biol.*- 1993.- V.38, N.7.- P.959-970.
- 219.Jensen E.W., Demant L., Sanchez R. A model for estimation of the pulmonary capillary pressure // *Methods Inf. Med.*- 1994.- V.33, N.1.- P.139-142.
- 220.Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes // *J. Exp. Med.*- 1972.- V.136, N.2.- P.207-215.
- 221.Kane G. Neural network analysis is now commonplace in the medical literature // *J. Electrocardiol.*- 1993.- V.26, N.3.- P.239-240.
- 222.Kappen H.J., Neijt J.P. Advanced ovarian cancer. Neural network analysis to predict treatment outcome // *Ann. Oncol.*- 1993.- V.4, Suppl. 4.- P.31-34.
- 223.Karim M.N., Rivera S.L. Artificial neural networks in bioprocess static estimation // *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*- 1992.- N.46.- P.1-33.
- 224.Katz A.S., Katz S., Wickham E. et al. Prediction of valve-related complications for artificial heart valves using adaptive neural networks: a preliminary study // *J. Heart Valve Dis.*- 1993.- V.2, N.5.- P.504-508.
- 225.Katz S., Katz A.S., Lowe N. et al. Neural net-bootstrap hybrid methods for prediction of complications in patients implanted with artificial heart valves // *J. Heart Valve Dis.*- 1994.- V.3, N.1.- P.49-52.
- 226.Kazmierczak S.C., Catrou P.G., Van-Lente F. Diagnostic accuracy of pancreatic enzymes evaluated by use of multivariate data analysis // *Clin. Chem.*- 1993.- V.39, N.9.- P.1960-1965.
- 227.Kelly M.F., Parker P.A., Scott R.N. The application of neural networks to myoelectric signal analysis: a preliminary study // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*- 1990.- V.37, N.3.- P.221-230.
- 228.Kennedy M.J., Thakur M.S. The use of neural networks to aid in microorganism identification: a case study of *Haemophilus* species identification // *Antonie Van Leeuwenhoek.*- 1993.- V.63, N.1.- P.35-38.
- 229.Kitchin A.H., Pocock S.J. Prognosis of patients with acute myocardial infarction // *Brit. Heart J.*- 1977.- V.39.- P.1167-1171.
- 230.Korte W. Die chirurgie des Pancreas. - *Hed. Pract. Chir.*- 1923.- N 3.- P.12-23.
- 231.Korver M., Lucas P.J. Converting a rule-based expert system into a belief network // *Med. Inf. Lond.*- 1993.- V.18, N.3.- P.219-241.
- 232.Koutsoukos A.D., Rubinstein L.V., Faraggi D. Discrimination techniques applied to the NCI in vitro anti-tumour drug screen: predicting biochemical mechanism of action // *Stat. Med.*- 1994.- V.13, N.5-7.- P.719-730.
- 233.Kumaravel N., Kavitha V. Automatic diagnosis of neuro-muscular diseases using neural network // *Biomed. Sci. Instrum.*- 1994.- N.30.- P.245-250.
- 234.Labos E. A unit paradox for artificial neuronal networks // *Neurobiology.*- 1993.- V.1, N.3.- P.207-222.

- 235.Lamb D.J., Niederberger C.S. Artificial intelligence in medicine and male infertility // *World J. Urol.*- 1993.- V.11, N.2.- P.129-136.
- 236.Lee H.-L., Suzuki S., Adachi Y. et al. Fuzzy Theory in Traditional Chinese Pulse Diagnosis // *Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks*, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.- Nagoya, 1993.- V.1.- P.774-777.
- 237.Lehmann T. A hardware efficient cascable chip set for ANN's with on-chip backpropagation // *Int. J. Neural Syst.*- 1993.- V.4, N.4.- P.351-358.
- 238.Leong P.H., Jabri M.A. Kakadu - a low power analogue neural network classifier // *Int. L. Neural Syst.*- 1993.- V.4, N.4.- P.381-394.
- 239.Levine D.S., Parks R.W., Prueitt P.S. Methodological and theoretical issues in neural network models of frontal cognitive functions // *Int. J. Neurosci.*- 1993.- V.72, N.3-4.- P.209-233.
- 240.Lin J.S., Ligomenides P.A., Freedman M.T. et al. Application of artificial neural networks for reduction of false-positive detections in digital chest radiographs // *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care.*- 1993.- P.434-438.
- 241.Lipkin M. The likelihood concept in differential diagnosis // *Perspect. Biol. Med.*- 1964.- N.7.- P.485-497.
- 242.Lisak S.Z., Welling R.E. Buerger's disease: a distinct clinical entity // *Vasc. Surg.*- 1980.- V.14, N.5.- P.346-351.
- 243.Lo J.Y., Floyd C.E.Jr., Baker J.A. et al. An artificial neural network for estimating scatter exposures in portable chest radiography // *Med. Phys.*- 1993.- V.20, N.4.- P.965-973.
- 244.Lo S.C., Freedman M.T., Lin J.S. et al. Automatic lung nodule detection using profile matching and back-propagation neural network techniques // *J. Digit. Imaging.*- 1993.- V.6, N.1.- P.48-54.
- 245.Luria M.N., Knoke J.D., Margolis R.M. et al. Acute myocardial infarction prognosis after recovery // *Ann. Intern. Med.*- 1976.- V.85, N 5.- P.561-565.
- 246.Maclin P.S., Dempsey J. How to improve a neural network for early detection of hepatic cancer // *Cancer Lett.*- 1994.- V.77, N.2-3.- P.95-101.
- 247.Maclin P.S., Dempsey J. Using an artificial neural network to diagnose hepatic masses // *J. Med. Syst.*- 1992.- V.16, N.5.- P.215-225.
- 248.Maclin P.S., Dempsey J., Brooks J. et al. Using neural networks to diagnose cancer // *J. Med. Syst.*- 1991.- V.15, N.1.- P.11-19.
- 249.Mancini G., Herenens J. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion // *Immunochemistry.*- 1965.- V.2.- P.235-249.
- 250.Margolis R.H. Detection of hearing impairment with the acoustic stapedius reflex // *Ear Hear.*- 1993.- V.14, N.1.- P.3-10.
- 251.Masic N., Pfurtscheller G. Neural network based classification of single-trial EEG data // *Artif. Intell. Med.*- 1993.- V.5, N.6.- P.503-513.
- 252.McAuliffe J.D. Data compression of the exercise ECG using a Kohonen neural network // *J. Electrocardiol.*- 1993.- V.26, Suppl.- P.80-89.
- 253.McGonigal M.D., Cole J., Schwab C.W. et al. A new approach to probability of survival scoring for trauma quality assurance // *J. Trauma.*- 1993.- V.34, N.6.- P.863-868.
- 254.McGuire W.L., Tandon A.K., Allred D.C. et al. Treatment decisions in axillary node-negative breast cancer patients // *Monogr. Natl. Cancer Inst.*- 1992.- V.11.- P.173-180.
- 255.Mehta M.R., Dasgupta C., Ullal G.R. A neural network model for kindling of local epilepsy: basic mechanism // *Biol. Cybern.*- 1993.- V.68, N.4.- P.335-340.
- 256.Miany S., Mingazzini P., Biasi G.M. et al. Occlusive arterial disease in young patients // *J. Cardiovasc. Surg.*- 1984.- V.28, N 4.- P.353-356.
- 257.Mills J.L., Taylor L.M., Poster S.M.. Buerger's disease in the modern era // *Amer. J. Surg.*- 1987.- V.154, N.1.- P. 123-129.
- 258.Modai I., Stoler M., Inbar-Saban N. et al. Clinical decisions for psychiatric inpatients and their evaluation by a trained neural network // *Methods Inf. Med.*- 1993.- V.32, N.5.- P.396-399.
- 259.Molnar B., Szentirmay Z., Bodo M. et al. Application of multivariate, fuzzy set and neural network analysis in quantitative cytological examinations // *Anal. Cell Pathol.*- 1993.- V.5, N.3.- P.161-175.
- 260.Morrell R., Wasilauskas B., Winslow R. Personal computer-based expert system for quality assurance of antimicrobial therapy // *Am. J. Hosp. Pharm.*- 1993.- V.50, N.10.- P.2067-2073.

261. Moseholm L., Taudorf E., Frosig A. Pulmonary function changes in asthmatics associated with low-level SO₂ and NO₂ air pollution, weather, and medicine intake. An 8-month prospective study analyzed by neural networks // *Allergy*.- 1993.- V.48, N.5.- P.334-344.
262. Moss A.J., Davis H.T., Conard D.L. et al. Digitalis associated cardiac mortality after myocardial infarction // *Circulation*.- 1981.- V.64.- P.1150-1156.
263. Mulsant B.H. A neural network as an approach to clinical diagnosis // *MD Comput.*- 1990.- V.7, N 1.- P.25-36.
264. Nagasaka Y., Iwata A. Performance Evaluation of BP and PCA Neural Networks for ECG Data Compression // *Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993*.- Nagoya, 1993.- V.1, P.1003-1006.
265. Nakajima H., Anbe J., Ego Y. et al. Evaluation of neural network rate regulation system in dual activity sensor rate adaptive pacer // *European Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology*.- Abstracts of 9th International Congress, Nice Acropolis - French, Rivera, June 15-18, (228), 1994.- Rivera, 1994.- P.54.
266. Neopolitan R.E., Computing the confidence in a medical decision obtained from an influence diagram // *Artif. Intell. Med.*- 1993.- V.5, N.4.- P. 341-363.
267. Norris R.M., Brandt P.W.T., Caughey D.E. et al. A new coronary prognostic index // *Lancet*.- 1969.- V.8.- P.274-281.
268. Okamoto Y., Nakano H., Yoshikawa M. et al. Study on decision support system for the interpretation of laboratory data by an artificial neural network // *Rinsho. Byori*.- 1994.- V.42, N.2.- P.195-199.
269. Oxman H.A., Connolly D.C., Nobrega F.T. et al. Factors influencing the subsequent prognosis of patients surviving their first myocardial infarction // *Circulation*.- 1972.- V.96.- P.200.
270. Parks R.W., Long D.L., Levine D.S. et al. Parallel distributed processing and neural networks: origins, methodology and cognitive functions // *Int. J. Neurosci.*- 1991.- V.60, N.3-4.- P.195-214.
271. Patil S., Henry J.W., Rubenfire M. et al. Neural network in the clinical diagnosis of acute pulmonary embolism // *Chest*.- 1993.- V.104, N.6.- P.1685-1689.
272. Patra Ph., Despins Ph., Dubeau D. et al. Les arteriopathies des membres inferieurs du suset de moins de 40 ans. Nature et pronostic. A propos de 41 malades operes // *J. Chir. (Paris)*.- 1985.- V.122, N.4.- P.247-254.
273. Peel A.A.F., Semple T., Wang J. et al. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction // *Brit. Heart J.*- 1962.- V.24.- P.745-760.
274. Piraino D.W., Amatur S.C., Richmond B.J. et al. Application of an artificial neural network in radiographic diagnosis // *J. Digit. Imaging*.- 1991.- V.4, N.4.- P.226-232.
275. Piraino D.W., Amatur S.C., Richmond B.J. et al. Segmentation of magnetic resonance images using an artificial neural network // *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care*.- 1991.- P.470-472.
276. Poli R., Cagnoni S., Livi R. et al. A Neural Network Expert System for Diagnosing and Treating Hypertension // *Computer*.- 1991.- N.3.- P.64-71.
277. Poon C.S. Adaptive neural network that subserves optimal homeostatic control of breathing // *Ann. Biomed. Eng.*- 1993.- V.21, N.5.- P.501-508.
278. Prideaux J.A., Mikulecky D.C., Clarke A.M. et al. A modified neural network model of tumour cell interactions and subpopulation dynamics // *Invasion Metastasis*.- 1993.- V.13, N.1.- P.50-56.
279. Rabow A.A., Scheraga H.A. Lattice neural network minimization. Application of neural network optimization for locating the global-minimum conformation of proteins // *J. Mol. Biol.*- 1993.- V.232, N.4.- P. 1157-1168.
280. Ramacher U., Schildberg P. Recent developments in neurodynamics and their impact on the design of neuro-chips // *Int. J. Neural Syst.*- 1993.- V.4, N.4.- P.309-316.
281. Ravdin P.M., Clark G.M. A practical application of neural network analysis for predicting outcome of individual breast cancer patients // *Breast Cancer Res. Treat.*- 1992.- V.22, N.3.- P.285-293.
282. Ravdin P.M., Clark G.M., Hilsenbeck S.G. et al. A demonstration that breast cancer recurrence can be predicted by network analysis // *Breast Cancer Res. Treat.*- 1992.- V.21, N.1.- P.47-53.
283. Ravdin P.M., Clark G.M., Hough J.J. et al. Neural network analysis of DNA flow cytometry histograms // *Cytometry*.- 1993.- V.14, N.1.- P.74-80.
284. Reinbnerger G., Weiss G., Werner-Felmayer G. et al. Neural networks as a tool for utilizing laboratory information: comparison with linear discriminant analysis and with classification and regression trees // *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*.- 1991.- V.88, N.24.- P.11426-11430.
285. Reinus W.R., Wilson A.J., Kalman B. et al. Diagnosis of focal bone lesions using neural networks // *Invest. Radiol.*- 1994.- V.29, N.6.- P.606-611.

- 286.Rinast E., Linder R., Weiss H.D. Neural network approach for computer-assisted interpretation of ultrasound images of the gallbladder // *Eur. J. Radiol.*- 1993.- V.17, N.3.- P.175-178.
- 287.Rost B., Sander C. Prediction of protein secondary structure at better than 70% accuracy // *J. Mol. Biol.*- 1993.- V.232, N.2.- P.584-599.
- 288.Rozenbojm J., Palladino E., Azevedo A.C. An expert clinical diagnosis system for the support of the primary consultation // *Salud. Publica Mex.*- 1993.- V.35, N.3.- P.321-325.
- 289.Saito K., Nakano R. Medial diagnostic expert system based on PDP model // *Proc.of IEEE, San Diego, 1988.*- V.1.- P.255-261.
- 290.Schnur S. Mortality rates in acute myocardial infarction. A proposed method for measurily quantitatively severity of illness in admission to the hospital // *Ann. Intern. Med.*- 1953.- V.39.- P.1018-1025.
- 291.Scott J.A., Palmer E.L. Neural network analysis of ventilation-perfusion lung scans // *Radiology.*- 1993.- V.186, N.3.- P.661-664.
- 292.Sellier L., Leger L., Diebold B. et al. Pronostic immediat et along term de l'infarctus du myocarde // *Arch. Mal. Coeur.*- 1977.- V.70.- P.1155.
- 293.Senna A.L., Junior W.M., Carvalho M.L.B., Siqueira A.M. Neural Networks in Biological Taxonomy // *Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.*- Nagoya, 1993.- V.1.- P.33-36.
- 294.Sepulveda F., Wells D.M., Vaughman C.L. A neural network representation of electromyography and joint dynamics in human gait // *J. Biomech.*- 1993.- V.26, N.2.- P.101-109.
- 295.Shufflebarger C.M. What is neural network? // *Ann. Emerg. Med.*- 1992.- V.21, N.12.- P.1461-1462.
- 296.Siebler M., Rose G., Sitzer M. et al. Real-time identification of cerebral microemboli with US feature detection by a neural network // *Radiology.*- 1994.- V.192, N.3.- P.739-742.
- 297.Silen W. Cope's early diagnosis of the acute abdomen. New-York: Oxford University Press, 1979.- 149 p.
- 298.Sima J., Neruda R. Neural Networks as expert systems // *Neural Network world.*- 1992.- V.2, N.6.- P.775-783.
- 299.Sitting D.F., Orr J.A. A parallel implementation of the backward error propagation neural network training algorithm: experiments in event identification // *Comput. Biomed. Res.*- 1992.- V.25, N.6.- 547-561.
- 300.Snow P.B., Smith D.S., Catalona W.J. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study // *J. Urol.*- 1994.- V.152, N.5.- P.1923-1926.
- 301.Snowden S., Brownlee K.G., Smye S.W. et al. An advisory system for artificial ventilation of the newborn utilizing a neural network // *Med. Inf. Lond.*- 1993.- V.18, N.4.- P.367-376.
- 302.Snyder E.E., Stormo G.D. Identification of coding regions in genomic DNA sequences: an application of dynamic programming and neural networks // *Nucleic Acids Res.*- 1993.- V.21, N.3.- P.607-613.
- 303.Spackman K.A. Combining logistic regression and neural network to create predictive models // *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care.*- 1992.- P.456-459.
- 304.Steen P.M. Approaches to predictive modelling // *Ann. Thorac. Surg.*- 1994.- V.58, N.6.- P.1836-1840.
- 305.Stefanuk V.L. Expert systems and its applications // *The lectures of Union's workshop on the main problems of artificial intillegence and intellectual systems. Part 2, Minsk, 1990.*- P.36-55.
- 306.Sweeney J.W.P., Musavi M.T., Guidi J.N. Probabilistic Neural Network as Chromosome Classifier // *Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.*- Nagoya, 1993.-V.1.- P.935-938.
- 307.Terasaki P.I. Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test // *Manual of tissue typing technic. ues.*- Betezda, 1970.- P.42-45.
- 308.Todd B.S., Stamper R., Macpherson P. A probabilistic rule-based expert system // *Int. J. Biomed. Comput.*- 1993.- V.33, N.2.- P.129-148.
- 309.Tourassi G.D., Floyd C.E., Sostman H.D. et al. Acute pulmonary embolism: artificial neural network approach for diagnosis // *Radiology.*- 1993.- V.189, N.2.- P.555-558.
- 310.Trafford J.C., Lafferty K., Potter C.E. et al. An epidemiological survey of Raynaud's phenomenon // *Europ. J. Vasc. Surg.*- 1988.- V.2, N.3.- P.167-170.
- 311.Tsai D.-Y., Fujita H., Horita K. et al. Classification of Breast Tumours in Mammograms Using a Neural Network: Utilisation of Selected Features // *Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.*- Nagoya, 1993.- V.1.- P.967-970.
- 312.Tu J.V., Guerriere M.R. Use of a neural network as a predictive instrument for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery // *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care.*- 1992.- P.666-672.

313. Tu J.V., Guerriere M.R. Use of a neural network as a predictive instrument for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery // *Comput. Biomed. Res.*- 1993.- V.26, N.3.- P.220-229.
314. Turbo Vision. Version 2.0. Programming Guide.- Borland International, Inc., 1992.- 618 p.
315. Van Leeuwen J.L. Neural network simulations of the nervous system // *Eur. J. Morphol.*- 1990.- V.28, N.2-4.- P.139-147.
316. Varela F.J., Coutinho A., Dupire B. et al. Cognitive networks: immune, neural and otherwise // *Teoretical immunology*. Ed. by Perelson A.- Addison Wesley, 1988.- Part 2.- P.359-375.
317. Vedin A., Wilhelmsen L., Wedel H. et al. Prediction after myocardial infarction // *Acta. Med. Scand.*- 1977.- V.201.- P.309-316.
318. Vertosick F.T., Kelly R.H. The immune system as a neural network: a multi-epitope approach // *J. Theor. Biol.*- 1991.- V.150, N.2.- P.225-237.
319. Vertosick F.T., Rehn T. Predicting behavior of an enzyme-linked immunoassay model by using commercially available neural network software // *Clin. Chem.*- 1993.- V.39, N.12.- P.2478-2482.
320. Volmer M., Wolthers B.G., Metting H.J. et al. Artificial neural network predictions of urinary calculus compositions analyzed with infrared spectroscopy // *Clin. Chem.*- 1994.- V.40, N.9.- P.1692-1697.
321. Welling R.E. Buerger's disease // *Revisited Angiology.*- 1982.- V.33, N.4.- P.239-250.
322. Wilding P., Morgan M.A., Grygotis A.E. et al. Application of backpropagation neural networks to diagnosis of breast and ovarian cancer // *Cancer Lett.*- 1994.- V.77, N.2-3.- P.145-153.
323. Wolberg W.H., Mangasarian O.L. Computer-aided diagnosis of breast aspirates via expert systems // *Anal. Quant. Cytol. Histol.*- 1990.- V.12, N.5.- P.314-320.
324. Wu C., Whitson G., McLarty J. et al. Protein classification artificial neuron system // *Protein Sci.*- 1992.- V.1, N.5.- P.667-677.
325. Wu F.Y., Slater J.D. Regional cerebral blood flow estimation by neural network-based parametric regression analysis // *Int. J. Biomed. Comput.*- 1993.- V.33, N.2.- P.119-128.
326. Wu F.Y., Slater J.D., Honig L.S. et al. A neural network design for event-related potential diagnosis // *Comput. Biol. Med.*- 1993.- V.23, N.3.- P.251-264.
327. Wu F.Y., Yen K.K. A PC-based neural network for on-line measurement of regional cerebral blood flow // *Comput. Biol. Med.*- 1992.- V.22, N.1-2.- P.23-32.
328. Wu Y., Giger M.L., Doi K. et al. Artificial neural networks in mammography: application to decision making in the diagnosis of breast cancer // *Radiology.*- 1993.- V.187, N.1.- P.81-87.
329. Xue Q., Hu Y.H., Tomkins W.J. Neural-network-based adaptive matched filtering for QRS detection // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*- 1992.- V.39, N.4.- P.317-329.
330. Yaijko R.D., Stell G. Exploratory celiotomy for acute abdominal pain // *Am. J. Surg.*- 1974.- N.128.- P.773-776.
331. Yamada S., Nakashima M., Shiono S. Neural Network Model to Simulate Neuronal Responses of Aplysia Gillwithdrawal Reflex // *Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.*- Nagoya, 1993.- V.1.- P.37-40.
332. Yang T.-F., Devine B., Macfarlane P.W. Combination of artificial neural networks and deterministic logic in the electrocardiogram diagnosis of inferior myocardial infarction // *Eur. Heart J.*- 1994.- V.15.- Abstr. Supplement XII-th World Congress Cardiology (2408).- P.449.
333. Yang T.-F., Devine B., Macfarlane P.W. Computer assisted electrocardiogram detection of myocardial infarction by software based artificial neural networks // *Eur. Heart J.*- 1994.- V.15.- Abstr. Supplement XII-th World Congress Cardiology (2407).- P.449.
334. Yang T.-F., Devine B., Macfarlane P.W. Deterministic logic versus software-based artificial neural networks in the diagnosis of atrial fibrillation // *J. Electrocardiol.*- 1993.- V.26, Suppl.- P.90-94.
335. Yang T.-F., Devine B., Macfarlane P.W. Differentiation of atrial fibrillation from sinus rhythm and (supra)ventricular extrasystoles using software based neural networks // *Eur. Heart J.*- 1993.- V.14.- Abstr. Supplement XVth Congress of the European Society of Cardiology, August, 1993.- (P1300).- P.235.
336. Zafari D., Botros N., Dunn F. In vivo liver differentiation by ultrasound using an artificial neural network // *J. Acoust. Soc. Am.*- 1994.- V.96, N.1.- P.376-381.
337. Zhang W., Doi K., Giger M.L. et al. Computerized detection of clustered microcalcifications in digital mammograms using a shift-invariant artificial neural network // *Med. Phys.*- 1994.- V.21, N.4.- P.517-524.
338. Zhang X., Li J. Self-organizing map as a new method for clustering and data analysis // *Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, October 25-29, 1993.*- Nagoya, 1993.- V.2.- P.2448-2451.

339. Zusmanovich F.N. Osteotripanation is an alternative to amputation of an ischemic extremity // Surg.- 1992.- N.1.- P. 93-94.