

Прогнозирование риска остеопоротических переломов на основе байесовских сетей доверия

Аннотация

Отнесение пациента к той или иной группе риска возникновения переломов помогает выбрать оптимальную стратегию лечения и снизить вероятность остеопоротических переломов. В статье предложен новый подход определения риска остеопоротического перелома на основе байесовской сети. Приведены результаты его применения.

Остеопороз по распространенности и тяжести проявлений выходит на одно из первых мест среди хронических неинфекционных заболеваний. Наиболее тяжелым последствием этого заболевания являются остеопоротические переломы (ОП). Ранняя диагностика заболевания и определение риска перелома позволяют выявить лиц, имеющих высокий риск перелома, и выбрать наиболее подходящие препарат и стратегию лечения.

Остеопороз – системное метаболическое заболевание, для которого характерны снижение костной массы и микроархитектурные нарушения, приводящие к повышению хрупкости кости и предрасположенности к переломам. Связь между низкой массой кости и повышенным риском переломов позволяет производить инструментальную диагностику остеопороза и выявлять риск перелома, основываясь на минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [1], [2]. Скрининг на остеопороз, выполняемый путем измерения плотности костной ткани, может проводиться с помощью целого ряда технологий: двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), технологии СТХА (ДРА с компьютерной томографией) и количественной компьютерной томографии (ККТ). Однако, как показали многочисленные исследования, вследствие высокой стоимости скрининг населения не является эффективной стратегией с точки зрения соотношения затрат и результатов. Для выявления больных с высоким риском ОП или для предварительного скрининга тех, кому может потребоваться измерение плотности костной ткани, был разработан ряд методик [3]-[5], таких как «Вопросник для самооценки остеопороза» (OST), «Индекс риска остеопороза» (OSIRIS), «Простая расчетная оценка риска остеопороза» (SCORE), «Инструмент оценки риска остеопороза» (ORAI) и алгоритм принятия решений «Возраст, размеры тела без эстрогенов» (ABONE).

В последнее время широкое применение нашел способ оценки риска перелома, получивший название FRAX [6], [7]. Алгоритм FRAX дает обобщенную оценку риска перелома на основе имеющихся у пациента клинических факторов риска в сочетании с данными денситометрии или без них. При прогнозировании 10-летней вероятности перелома по методике FRAX используются следующие клинические факторы риска: возраст, пол, индекс массы тела, предшествующий перелом, перелом бедра у родителей, семейный анамнез переломов, курение, прием глюкокортикоидов, ревматоидный артрит, вторичный остеопороз, злоупотребление алкоголем. Кроме того, может быть добавлен показатель минеральной плотности кости шейки бедра.

Тем не менее инструмент FRAX имеет определенные ограничения. Многие из факторов риска, используемых в инструменте FRAX, такие как курение сигарет, потребление алкоголя и прием глюкокортикоидов, число перенесенных ранее переломов, оказывают дозозависимое влияние на риск перелома. Для этих факторов в инструменте FRAX используют относительные риски, основанные на усредненном влиянии фактора, что снижает достоверность выводов.

К сожалению, необходимо констатировать, что инструмент FRAX не содержит целый ряд других показателей костной ткани, которые дают ценную информацию о риске перелома [8]. К ним относятся биохимические показатели метаболизма

костной ткани, количественные показатели оценки кости с помощью ультразвукового метода и компьютерной томографии, а также измерения МПК в других областях скелета, уровни биохимических маркеров метаболизма костной ткани, риск падений и предшествующее медикаментозное лечение. Указанные выше недостатки делают актуальными разработки новых методов и информационных технологий оценки риска остеопоротических переломов.

В данной статье предлагается метод оценки риска остеопоротического перелома, основанный на использовании схемы байесовского вывода. Байесовский вывод – один из методов статистического вывода, в котором для уточнения вероятностных оценок на истинность гипотез при поступлении свидетельств используется формула Байеса

$$p(y_i | X^1 X^2 \dots X^n) = \frac{p(X^1 X^2 \dots X^n | y_i) \times p(y_i)}{\sum_{j=1}^2 p(X^1 X^2 \dots X^n | y_j) \times p(y_j)}$$

Здесь y_i – группы риска, так что случайная величина $Y = (y_1, y_2)$ описывает состояние пациента – наличие или отсутствие перелома. Набор факторов риска определяет n -мерную случайную величину X с компонентами $(X^{(1)}, X^{(2)}, \dots, X^{(n)})$.

Как уже было отмечено, развитие ОП прямо связано со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), определяющей прочность кости. Кроме факторов риска переломов, связанных с чрезмерной потерей костной массы (X_1), существуют факторы, не связанные с этим состоянием (X_2). На основе проведенного анализа были отобраны факторы, определяющие риск остеопоротических переломов.

X_{11} – пол. Большинство людей с остеопорозом – это женщины. Мужчины в детстве и молодости начинают с более высокой плотности кости и с возрастом теряют кальций более медленными темпами, чем женщины, и именно поэтому у них риск развития этой болезни ниже. Тем не менее пожилые мужчины также подвержены риску остеопороза.

X_{12} – возраст. Риск развития остеопороза и переломов увеличивается с возрастом. Остеопороз наиболее распространен у женщин в постменопаузе, и низкая плотность костной ткани характерна для всех женщин в возрасте старше 65 лет.

X_{13} – низкая масса тела. Люди, имеющие низкую массу тела и низкий индекс массы тела, подвержены более высокому риску и остеопороза, и переломов. Для мужчин этот риск оказывается ниже.

X_{14} – курение. В нескольких исследованиях было показано, что курение ведет к уменьшению плотности костной ткани и повышает риск переломов как у мужчин, так и у женщин; эти исследования также продемонстрировали, что прекращение курения снижает риск переломов.

X_{15} – прежние переломы. Одним из важных факторов риска новых переломов является наличие в анамнезе прежних переломов.

X_{16} – физическая активность. Результаты ряда рандомизированных контролируемых испытаний показали, что физическая активность повышает плотность костной ткани.

X_{17} – лечение кортизоном. Некоторые курсы фармакологического лечения кортикостероидными препаратами снижа-

ют плотность костной ткани и повышают риск переломов.

X_{18} – семейный анамнез переломов. Наследственность определяет скорость изменения плотности костной ткани.

X_{21} – прием лекарственных препаратов, вызывающих головокружение или торможение реакций и нарушение равновесия.

X_{22} – потребление алкоголя. Мета-анализ показал, что алкоголь не является фактором риска переломов, связанных с уменьшением плотности костной ткани. Однако риск переломов возрастает как у мужчин, так и у женщин с увеличением еженедельного потребления алкоголя.

X_{23} – ослабление зрения. Отмечается значительное повышение числа случаев падений и переломов костей тазобедренного сустава как среди мужчин, так и среди женщин с ослабленным зрением.

С учетом разделения факторов на связанные (X_1) и не связанные (X_2) с чрезмерной потерей костной массы, механизм их воздействия на частоту переломов Y можно представить в виде орграфа (рис. 1).

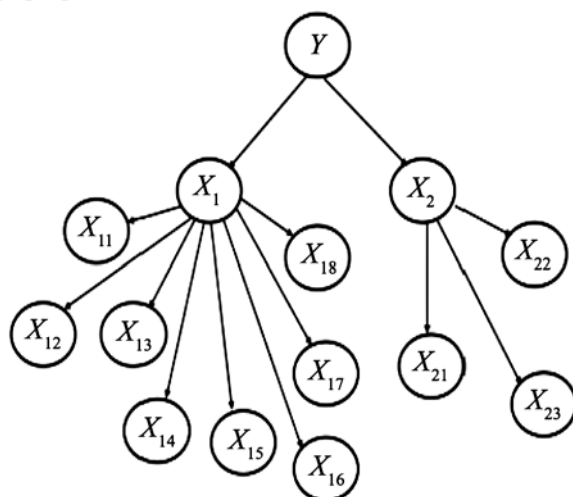


Рис. 1. Байесовская сеть для оценки риска остеопоротического перелома

В изображенной на рис. 1 байесовской сети вершины представляют собой случайные величины, а дуги – вероятностные зависимости, которые определяются через таблицы условных вероятностей [9], [10]. Таблица условных вероятностей каждой вершины содержит вероятности состояний этой вершины при условии состояний ее родителей.

Задачу оценки риска перелома будем рассматривать как задачу нахождения апостериорной вероятности принадлежности пациента к одному из классов y_1 или y_2 классификации. Апостериорная вероятность того, что пациент принадлежит классу y_1 (т. е. вероятность перелома), имеет вид

$$p(y_1 | X) = \frac{p(y_1)p(X | y_1)}{\sum_{j=1}^2 p(y_j)p(X | y_j)}$$

Байесовская сеть строится как на основе экспертных оценок, так и на основе статистических данных. Экспертная информация может использоваться как для установления взаимосвязей между случайными элементами, так и для получения оценок условных вероятностей.

Таблица 1

Таблица условных вероятностей

Y	$p(y_i)$	$p(X_1 y_i)$	$p(X_2 y_i)$
y_1	$p(y_1)$	$p(X_1 y_1)$	$p(X_2 y_1)$
y_2	$p(y_2)$	$p(X_1 y_2)$	$p(X_2 y_2)$

В общем случае ни вид плотности распределения, ни его параметры не известны. Поэтому используются данные случайных независимых выборок. На основе этих данных строятся таблицы априорных вероятностей для вершины графа Y и условных вероятностей для вершин X_1 и X_2 . Пример таких таблиц для вершины Y и X_1 приведен в табл. 1.

Законы распределения случайных величин $p(X_1)$ и $p(X_2)$ вычислялись на основе дискретной логистической модели множественного выбора

$$x_1^* = \sum \beta_j x_{1j} + \epsilon;$$

$$x_2^* = \sum \beta_j x_{2j} + \epsilon,$$

где x_1^* и x_2^* – значения латентных переменных; x_{1j} , x_{2j} – наблюдаемые значения факторных переменных. Используя $p(X_1)$ и $p(X_2)$ в качестве априорных вероятностей, находим их апостериорные значения $p(X_1 | X_{11}X_{12}...X_{18})$ и $p(X_2 | X_{21}X_{22}X_{23})$. Окончательно модель для вычисления вероятности остеопоротического перелома с помощью байесовского классификатора имеет вид

$$p(Y | (X_1 | X_{11}X_{12}...X_{18})(X_2 | X_{21}X_{22}X_{23})).$$

Анализ полученных результатов

Разработанный метод был протестирован на определение вероятности остеопоротического перелома, исходя из данных клинических исследований. В качестве объекта исследования были взяты пациенты с установленными ранее диагнозами остеопении и остеопороза, которым ранее не проводили процедуру денситометрии. Были обследованы 725 женщин в возрасте от 50 до 80 лет [средний возраст – $(65 \pm 4,2)$ года]. Всем пациентам проводили двухфотонную рентгеновскую абсорбциометрию шейки бедра и поясничного отдела позвоночника на рентгеновском остеоденситометре. Анамнестические данные включали в себя пол, возраст, массу тела, рост, курение, прежние переломы, физическую активность, лечение кортикостероидными препаратами, семейный анамнез переломов, прием лекарственных препаратов, потребление алкоголя, ослабление зрения, частоту травм. Данные остеоденситометрии показали, что из 725 обследованных у 239 (33 %) пациенток было выявлено снижение T -критерия менее $-2,5$ в позвоночнике, а у 141 (35 %) – снижение T -критерия менее $-2,5$ в шейке бедра. Число пациенток, имеющих остеопоротический перелом, составляло 208 человек, не имеющих – 517. Анамнестические данные предварительно обрабатывались. Обработка заключалась в их группировке и бинаризации. Алгоритм настройки сети включал в себя следующие шаги: составление таблиц сопряженности на основе анамнестических данных, формирование таблиц условных вероятностей, вычисление параметров логит-модели, формирование таблиц условных вероятностей второго уровня. После настройки проводились расчеты вероятностей, классификация и сопоставление с истинными значениями. Результаты тестирования показали хорошие прогностические свойства предложенного метода. В частности, процент правильных прогнозов составил 85,6 %. Данные по результатам тестирования классификатора приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты тестирования

Вид гипотезы	Наличие перелома		Отсутствие перелома		Всего
	БК	FRAX	БК	FRAX	
Наличие перелома	178	169	30	39	208
Отсутствие перелома	32	41	485	476	517

В табл. 2 в столбце БК приведены результаты тестирования байесовского классификатора. Ошибки первого и второго рода составили 14,42 и 6,19 % соответственно. Одновременное снижение ошибок первого и второго рода возможно за счет увеличения объема выборки. Кроме того, на эти значения ошибок, несомненно, повлияло частичное отсутствие информации по некоторым признакам у ряда пациентов.

Для сравнения было проведено тестирование пациенток с помощью системы FRAX. Результаты тестирования приведены в столбце FRAX табл. 2. Ошибки первого и второго рода составили 18,75 и 7,93 % соответственно. Более низкие значения ошибок первого и второго рода в случае использования байесовского классификатора можно отнести за счет включения в модель дополнительных факторов перелома, не связанных с потерей костной массы.

Заключение

Предложенный подход к оценке риска остеопоротического перелома показал высокую прогностическую способность и может служить основой для создания информационной системы экспресс-анализа переломов.

Дальнейшее развитие предложенного подхода к прогнозированию риска ОП-перелома заключается в проведении дополнительных исследований с целью формирования более представительной выборки для обучения сети и повышения надежности прогнозов.

Список литературы:

1. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов / Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. С. 10-55.
2. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // Osteoporosis Int. 2014. Vol. 25 (8).
3. Cadarette S.M. et al. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry // Canadian Medical Association Journal. 2000. Vol. 162 (9). PP. 1289-1294.

4. Richy F. et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium // QJM. 2004. Vol. 97 (1). PP. 39-46.
5. Cadarette S.M. et al. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry // Journal of the American Medical Association. 2001. Vol. 286 (1). PP. 57-63.
6. Шилин Д.Е., Шилин А.Д., Адамян Л.В. Существует ли у населения России связь между риском переломов по шкале FRAX (ВОЗ 2008) и потреблением кальция? // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 1. С. 53-54.
7. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX) // Остеопороз и остеопатии. 2012. № 1.
8. Канис Дж.А., Оден А., Йохансон Г., Боргстром Ф., Стром О., Макклоски И.В. FRAX – новый инструмент для оценки риска перелома: применение в клинической практике и пороговые уровни для вмешательства // Остеопороз и остеопатии. 2012. № 2. С. 38-44.
9. Рассел С., Норвиг П. Искусственный интеллект: современный подход. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2006. 1408 с.
10. Терехов С.А. Введение в байесовы сети / Научная сессия МИФИ-2003. V Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2003». Лекции по нейроинформатике. Ч. 1. – М.: МИФИ, 2003.

Геннадий Андреевич Дмитриев,
д-р техн. наук, профессор,
кафедра «Автоматизация технологических процессов»,
Александр Николаевич Ветров,
канд. техн. наук, доцент,
кафедра «Информационные системы»,
Аль-Факих Али Салех Али,
аспирант,
Тверской государственный технический университет,
г. Тверь,
e-mail: dmitrievtsu@mail.ru

А.А. Пушкин, Л.В. Лысенко, А.Г. Сухов, А.В. Вдовюк, И.В. Щербань

Регуляция функционального состояния мозга человека методом частотно-фазовой синхронизации сенсорных стимулов с ритмом ЭЭГ в режиме реального времени

Аннотация

В статье представлен метод, позволяющий в режиме реального времени производить цифровую фильтрацию ЭЭГ в заданных отведениях, оценку мгновенной амплитуды и фазы фонового ритма и формирование управляющих сигналов для предъявления сенсорных стимулов на заданных фазах доминирующего биоритма. Приведены примеры фазозависимых особенностей перестройки ЭЭГ человека, выявленные при помощи данного метода.

Введение

Проблема мониторинга и регуляции функционального состояния человека является одной из наиболее актуальных и перспективных задач биомедицины. Разработанный нами метод частотно-фазовой синхронизации сенсорных стимулов с эндогенным доминирующим ритмом электроэнцефалограммы (ЭЭГ) конкретного человека в режиме реального времени наиболее оптимален для решения задачи исследования, поскольку при многократном повторном предъявлении этих стимулов избирательно на восходящих или же, наоборот, на нисходящих фазах волн потенциалов фонового ритма ЭЭГ наблюдается закономерное повышение или же, наоборот, понижение уровня активированности мозга испытуемых.

По литературным данным, использование метода пороговой триггерной стимуляции показало, что предъявление вспы-

шек света на восходящих фазах альфа-волн приводит к эффекту блокады альфа-ритма. Предъявление же стимулов на нисходящих фазах альфа-волн, напротив, приводило к формированию незатухающей высокоамплитудной альфа-активности [1]. Однако данные исследования, доказывающие влияние фазы волн фоновой активности мозга на функциональное состояние мозга и зависящие от него процессы восприятия и анализа сенсорной информации в ЦНС, имеют, с нашей точки зрения, ключевой методический недостаток, состоящий в организации синхронизации стимула с фазой волны ЭЭГ сугубо по фактору устанавливаемой временной задержки подачи стимула и, в значительно меньшей степени, по достижению заданного экспериментатором амплитудного порога, что в итоге не может гарантировать подачу стимула строго в определенную фазу волны выбранной частотной полосы. В частности, при низкой амплитуде волны альфа-ритма порог стимуляции будет