

ЕКСПЕРТНА СИСТЕМА ПРОГНОЗУВАННЯ СТАДІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ДИСФУНКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ



**А.С. Гудзь¹, М.Л. Максимців¹, С.В. Зябліцев²,
С.Ю. Могілевський³, В.Г. Гур'янов²**

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів.

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ.

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ.

ВСТУП

Поширеність діабетичної ретинопатії (ДР) серед хворих на цукровий діабет варіює від 5,5% до 43% [1, 2], а частота порушення зору становить від 11,7 до 17,3 на 100 000 працездатного населення розвинених країн [3, 4]. Проблемою лишається своєчасна діагностика змін на очному дні, особливо на початку розвитку ангіопатії [5]. Недоліком більшості існуючих клініко-лабораторних методів оцінки стадій ДР є необхідність очікування появи певних морфологічних змін на очному дні [6, 7]. Однак, навіть у разі появи цих змін діагностика є складною, оскільки об'єктивні критерії оцінки стадії залишаються недостатньо інформативними.

Така ситуація обґрунтовувала необхідність пошуку нових лабораторних маркерів, які б виявляли зміни на ранніх біохімічних і фізіологічних етапах розвитку патології і могли би використовуватися для прогнозування перебігу ДР. Важливим учасником розвитку геморагій сітківки ока при діабеті вважаються тромбоцити (Тц), які є першим і провідним елементом реакції системи крові на ушкодження ендотелію стінки судин [8, 9]. Тц крові безпосередньо залучені в тромбогенез і оклюзію судин мікроциркуляторного русла ока при ДР [10-12], а також розглядаються як ключові індуктори неоангіогенезу (внаслідок секреції судинного ендотеліального фактора росту – VEGF) в зоні ішемії сітківки [13, 14]. Нами було показано раніше, що дослідження функціонального стану Тц, здатних змінювати мікроциркуляцію, може бути перспективним для прогнозування стадій ДР [15].

Мета роботи: на підставі визначення дисфункції Тц з використанням методів багатofакторного нейромережевого та логістичного регресійного моделювання розробити експертну систему

прогнозування стадії ДР на момент первинного обстеження хворого.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Модель була побудована за результатами клініко-лабораторного дослідження 99 хворих (99 очей) із цукровим діабетом 2 типу та ДР. Діагноз ДР ставили за критеріями Американської академії офтальмології (2002). Офтальмологічне обстеження проводилось до початку лікування і включало візометрію за допомогою комп'ютеризованого фороптера (Refractor RT-5100, Nidek, Японія) та проектора оптичних знаків (CP-770, Nidek, Японія), пневмотонометрію (NT-530, Nidek, Японія та тонометр Гольдмана), кераторефрактометрію (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Японія), біомікроскопію переднього відрізка (щільна лампа Haag-Streit BQ 900, Швейцарія), біомікроретиноскопію за допомогою ширококутної лінзи Super Pupil XL (Volk Optical, США), оптичну когерентну томографію (ОКТ, Optovue RTVue, Optovue, США).

До аналізу увійшли: 38 хворих із ДР без змін на очному дні (кластер V1 – I стадія ДР), 31 пацієнт з непроліферативною ДР (кластер V2 – легка і помірна стадія, відповідно II та III стадіям ДР) та 30 хворих із проліферативною ДР (кластер V3). При побудові вихідних моделей були використані такі факторні ознаки, як стать і вік пацієнта, тривалість діабету, та стан його компенсації, а також показники агрегації Тц *in vitro* у відповідь на агоністи аденозинових (аденозиндифосфат, АДФ), колагенових (GP VI, колаген), ангіотензинових (ангіотензин 2) рецепторів, α 2-адренорецепторів (адреналін) та рецепторів до фактору активації Тц (ФАТ), які здатні підвищувати проагрегантний статус Тц.

Тц виділяли шляхом центрифугування із цитратної

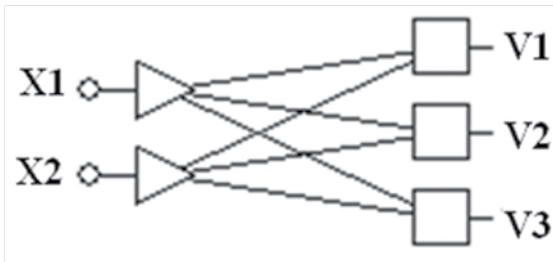


Рис. 1. Архітектура двофакторної лінійної нейромережевої моделі прогнозування стадії ДР. X1 – і X2 – агрегація Тс, що індукована відповідно АДФ (2,5 мкМ) і колагеном (1 мг/мл). Значення вихідних ознак V1, V2, V3 можуть бути інтерпретовані як імовірність, відповідно, ДР без змін на очному дні, непроліферативної і проліферативної ДР

периферичної крові пацієнтів і використовували для оцінки функціональної активності рецепторів. В дослідженні застосовували такі агоністи (Sigma, США): АДФ (2,5 мкМ); адреналін (2,5 мкМ); ангіотензин-2 (Ан-2, 1 мкМ); ФАТ (75 мкМ) і колаген (2,0 мг/мл). Агоністи використовували в ефективній концентрації (EC50), що викликала у здорових осіб (10 донорів) агрегацію Тс на рівні 50±5%. Оцінку агрегації проводили спектрофотометричним методом на агрегометрі ChronoLog (США).

Побудова та аналіз моделей проводилися в пакеті Statistica Neural Network v.4.0B. Для запобігання перенавчання моделі всі випадки були розділені з використанням генератора випадкових чисел в три множини: навчальну, контрольну і підтверджувальну. Для визначення факторів, які найбільшою мірою пов'язані з розвитком ДР, був проведений відбір найбільш значущих ознак.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі використовували генетичний алгоритм відбору. В результаті застосування алгоритму було відібрано дві ознаки: відповідь Тс на АДФ (X1) і колаген (X2). На виділеному наборі ознак була побудована лінійна нейромережева модель прогнозування, архітектура якої мала наступний вигляд (рис. 1).

Отримана модель могла бути виражена системою рівнянь (1):

$$\begin{cases} V3 = 0,036 \cdot X1 - 0,016 \cdot X2 - 0,72 \\ V2 = -0,032 \cdot X1 - 0,010 \cdot X2 + 2,97 \\ V1 = -0,003 \cdot X1 + 0,027 \cdot X2 - 1,25 \end{cases} \quad (1)$$

де X1 – значення рівня АДФ-індукованої агрегації Тс (%), X2 – значення рівня колаген-індукованої агрегації Тс (%). Значення V3, V2, V1 можуть бути інтерпретовані як «імовірності» прогнозування відповідної стадії ДР. Прогнозується стадія, для якої розрахунки дають найбільше значення «імовірності».

На навчальній множині випадків показник згоди каппа моделі дорівнював 0,78 (95% ДІ 0,64-0,91), що свідчило про добру прогностичну характеристику моделі (табл. 1).

На підтверджувальній множині показник згоди каппа моделі дорівнював 0,89 (95% ДІ 0,70-1,00), що свідчило про адекватність моделі і відсутність перенавчання. З 99 випадків прогнозування помилки допущені стосовно 18 пацієнтів, точність прогнозу становила 81,8% (95% ДІ 73,5%-88,8%).

Результати прогнозування стадій ДР в рамках цієї моделі представлені графічно (у вигляді номограми, рис. 2).

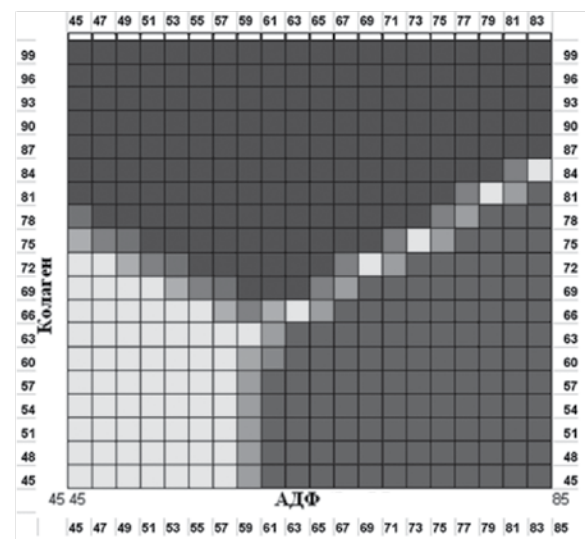


Рис. 2. Номограма прогнозування стадії ДР у двофакторній лінійній нейромережевій моделі. По осі абсцис представлено агрегація Тс, що індукована АДФ (2,5 мкМ; %), по осі ординат – агрегація Тс, що індукована колагеном (1 мг/мл; %). Для визначення прогнозу на номограмі потрібно обрати точку з координатами, що відповідають значенням агрегації (у %) при дії АДФ та колагену. Коричнева область діаграми відповідає прогнозу ДР без змін на очному дні, жовта – непроліферативна ДР і зелена – проліферативна ДР.

Для практичного застосування модель була реалізована в середовищі табличного процесора Excel («Stage.xls»), інтерфейс системи прогнозування

Результати прогнозування стадії ДР у двофакторній лінійній нейромережевій моделі

Показник	Навчальна множина			Контрольна множина			Підтверджувальна множина		
	V3	V2	V1	V3	V2	V1	V3	V2	V1
Стадії ДР	V3	V2	V1	V3	V2	V1	V3	V2	V1
Загальна кількість випадків	18	26	25	8	3	9	4	2	4
Коректний прогноз	16	24	19	5	3	5	3	2	4
Помилковий прогноз	2	2	6	3	0	4	1	0	0
Прогноз стадії ДР:									
V3	16	1	3	5	0	0	3	0	0
V2	2	24	3	3	3	4	1	2	0
V1	0	1	19	0	0	5	0	0	4

Примітки: V1 – ДР без змін на очному дні; V2 – непроліферативна і V3 – проліферативна стадії ДР.

мав наступний вигляд (рис. 3). Для проведення розрахунків значення рівня показників агоніст-індукованої агрегації Т_ц вводяться у відповідні віконця, розраховані значення вихідних ознак V1, V2, V3 можуть бути інтерпретовані як імовірності відповідної стадії ДР. Наприклад, ДР без змін на очному дні прогнозується, якщо агрегація Т_ц, що індукована колагеном, перевищує 81% і АДФ – 43%; непроліферативна ДР – коли колаген відтворює агрегацію Т_ц менше, ніж 80%, і АДФ – менше, ніж 45%; проліферативна ДР – якщо ефекти колагену і АДФ перевищують 61%.

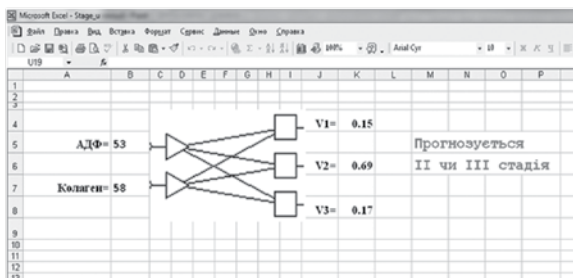


Рис. 3. Інтерфейс системи прогнозування стадії ДР у двофакторній лінійній нейромережевій моделі. При значенні агрегації Т_ц, індукованої АДФ, 53%, та агрегації Т_ц, індукованої колагеном, 58%, максимальне значення (0,69) має V2, що прогнозує розвиток II або III стадії ДР

Для подальшого вдосконалення моделі (підвищення точності прогнозу стадій ДР) необхідно було проаналізувати випадки помилкового діагнозу. Найбільша кількість помилок (10) припадала на діагноз ДР без змін на очному дні (ДР0), при цьому прогнозування непроліферативної ДР (легкої і помірної стадій) мало місце у 8 випадках і проліферативної – в 2 випадках. Отже, точність прогнозу ДР0 становила 73,7%, що, на перший погляд, здалося несподіваним, оскільки при офтальмологічному обстеженні не було виявлено морфологічні зміни на очному дні (мікроаневризми, ретинальні крововиливи, мікрогеморагії, інфаркт шару нервових волокон, сегментарне розширення вен сітківки чи інтратретинальні мікросудинні аномалії тощо), які характерні для легкої або помірної стадій ДР. Однак, при ОКТ в 7 (87,5%) випадках мало місце потовщення сітківки в центральній області до 265,0±8,2 мкм (95% ДІ 233-290 мкм), що відображало збільшення проникності стінки капілярів (набряк сітківки внаслідок альтерації гісто-гематичного бар'єру і порушення мікроциркуляції).

Однією з причин цього явища могло бути підвищення функціональної активності Т_ц, що супроводжувалося не тільки секрецією

біологічно активних речовин, що впливали на ендотелій капілярів, але й формуванням мікроагрегатів, здатних викликати оклюзію судин мікроциркуляторного русла і підвищувати гідростатичний тиск в капілярах. З одного боку, це підтверджувало необхідність створення більш досконалого протоколу обстеження очного дна у хворих на цукровий діабет із залученням науково обґрунтованих морфометричних критеріїв оцінки мікроциркуляторного русла сітківки, а з іншого – вдосконалення моделі прогнозування стадій ДР на підставі лабораторного дослідження функціональної активності Тц.

У цьому контексті мало сенс повернутися до аналізу діапазонів індукованої агрегації Тц (активності рецепторів Тц) у використаній моделі прогнозування. У 8 помилках, допущених при прогнозуванні стадії ДР, агрегація Тц, індукована колагеном, була нижче референтної точки (81%) і становила $50,7 \pm 1,1\%$ (95% ДІ 48,1-53,4%), тоді як ефект АДФ відповідав встановленій умові – перевищення позначки 43%, оскільки дорівнював $50,1 \pm 1,0\%$ (95% ДІ 47,6-52,7%).

Отже, причина помилкового діагнозу була обумовлена варіативністю рецепторів Тц до

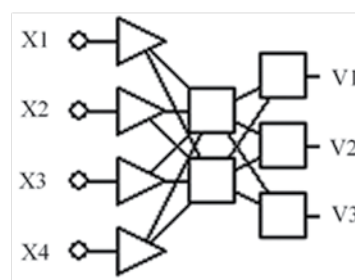


Рис. 4. Архітектура чотирифакторної нелінійної нейромережевої MLP-моделі (з одним прихованим шаром) прогнозування стадії ДР. X1, X2, X3, X4 – агрегація Тц, що індукована, відповідно, Ан-2 (1,0 мкМ), АДФ (2,5 мкМ), адреналіном (2,5 мкМ) і колагеном (1,0 мг/мл). Значення вихідних ознак V1, V2, V3 можуть бути інтерпретовані як імовірність, відповідно, ДР без змін на очному дні, непроліферативної і проліферативної ДР.

колагену. Виникало питання – чи можлива при ДР0 така активність рецепторів Тц, що характерна для непроліферативної або проліферативної ДР? Можлива, якщо гіперреактивність рецепторів Тц визначалася широким діапазоном. Звертало на себе увагу, що активність $\alpha 2$ -адренорецепторів була на 37,5% вище, ніж колагенового рецептору ($p < 0,01$), що могло бути відображенням індивідуальної реактивності організму. Отже, в описаних 8 випадках

Таблиця 2

Результати прогнозування стадії ДР в чотирифакторній нелінійній нейромережевій моделі

Стадії ДР	Навчальна множина			Контрольна множина			Підтверджувальна множина		
	V3	V2	V1	V3	V2	V1	V3	V2	V1
Загальна кількість випадків	18	26	25	8	3	9	4	2	4
Коректний прогноз	18	26	23	7	3	6	4	2	4
Помилковий прогноз	0	0	2	1	0	3	0	0	0
Прогноз стадії ДР:									
V3	18	0	0	7	0	0	4	0	0
V2	0	26	2	1	3	3	0	2	0
V1	0	0	23	0	0	6	0	0	4

Примітки: V1 – ДР без змін на очному дні; V2 – непроліферативна і V3 – проліферативна стадії ДР.

мав місце гіперадренореактивний фенотип Тц, який зустрічався при легкій і помірній стадіях непродуктивної ДР.

Для виявлення наявності більш складних нелінійних зв'язків між основними агоністами агрегації Тц та стадією ДР була зроблена спроба створити нелінійну нейромережеву модель. Задача була виконана на тих же цифрових даних клініко-лабораторного дослідження хворих із ДР після відбору найбільш значущих ознак. Такими були визнані 4 факторні ознаки: стимулюючий вплив Ан-2, АДФ, адреналіну і колагену на агрегацію Тц. На цих чотирьох ознаках була побудована нейромережева модель (типу багат шаровий перцептрон – MLP) з одним прихованим шаром (2 нейрони в прихованому шарі), архітектура якої представлена на рис. 4.

Після навчання моделі на навчальній множині (метод Back Propagation та Quasi-Newton) і вибору оптимальних вагових коефіцієнтів за мінімізацією похибки на контрольній множині MLP модель продемонструвала наступні якості прогнозування (табл. 2).

На навчальній множині випадків показник згоди каппа моделі дорівнював 0,97 (95% ДІ 0,92-1,00), що свідчило про відмінну якість моделі. На підтверджувальній множині всі випадки прогнозовані вірно, що свідчило про адекватність моделі і відсутність перенавчання. З 99 випадків прогнозування помилки допущені лише для 6 пацієнтів, точність прогнозу становила 93,9% (95% ДІ 88,3-97,8%). Таким чином, урахування нелінійних зв'язків дозволило підвищити точність прогнозування стадії ДР у порівнянні з лінійною двофакторною моделлю.

ВИСНОВКИ

1. Отримані результати математичного прогнозування стадії ДР свідчили, що АДФ і колаген є загальними факторами ризику розвитку різних стадій захворювання, оскільки можуть викликати зростання протромбогенної активності Тц і порушення мікроциркуляції в оболонках ока. Розроблена двофакторна лінійна нейромережева модель з точністю прогнозу 81,8% (95% ДІ 73,5-88,8%).

2. Побудована чотирифакторна нелінійна нейромережева MLP-модель, що дозволило підвищити точність прогнозування стадії ДР у нейромережевій моделі; точність прогнозу

становила 93,9% (95% ДІ 88,3-97,8%).

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chua J, Lim CXY, Wong TY, Sabanayagam C. Chua J. Diabetic Retinopathy in the Asia-Pacific. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018 Jan-Feb; 7(1):3-16.
2. Vujosevic S, Midena E. Diabetic Retinopathy in Italy: Epidemiology Data and Telemedicine Screening Programs. *J Diabetes Res*. 2016; 2016:3627465. Epub 2016 Nov 21.
3. Tracey ML, McHugh SM, Fitzgerald AP, Buckley CM, Canavan RJ, Kearney PM. Trends in blindness due to diabetic retinopathy among adults aged 18-69 years over a decade in Ireland. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Nov; 121:1-8.
4. Claessen H, Kvitkina T, Narres M, Trautner C, Zöllner I, Bertram B, Icks A. Markedly decreasing incidence of blindness in people with and without diabetes in southern Germany. *Diabetes Care*. 2018 Mar; 41(3):478-484.
5. Kutimova EYu, Kutimova VG. Diabeticheskaya retinopatiya. Rol ambulatorno-poliklinicheskogo zvena v ranney diagnostike. *Lechenie. Prognos. [Diabetic retinopathy. The role of outpatient and polyclinic link in early diagnosis. Treatment. Forecasts]*. *Vestnik Tambovskogo Universiteta*. 2016; 21(2):573-577 [Russian].
6. Silambarasan M, Tan JR, Karolina DS, Armugam A, Kaur C, Jeyaseelan K. MicroRNAs in Hyperglycemia Induced Endothelial Cell Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 7; 17(4):518.
7. Tangjai P, Chingchana P, Taweerutchana R. Glycated Haemoglobin and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients in HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center. *J Med Assoc Thai*. 2015 Nov; 98 Suppl 10:S135-42.
8. Cepeda-Nieto AC, Esquivel-Contreras MT, Duran-Iñiguez F, et al. High prevalence of diabetic retinopathy and lack of association with integrin $\alpha 2$ gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes from Northeastern Mexico. *Exp Ther Med*. 2015 Aug; 10(2):435-444.
9. Moore SF, Williams SM, Brown E, et al. Loss of the insulin receptor in murine megakaryocytes/platelets causes thrombocytosis and alterations in IGF signalling. *Cardiovasc Res*. 2015 Jul 1; 107(1):9-19.
10. Blum A, Socea D, Sirchan R. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus (T2DM). 2016 Dec; 109(12):791-796.

11. Kubisz P, Stančiaková L, Staško J, Galajda P, Mokáň M. Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15; 6(3):423-431.
12. Wei Li, Gigante A, Perez-Perez M-J, Yue H, Hirano M, McIntyre T, Silverstein RL. Thymidine phosphorylase participates in platelet signaling and promotes thrombosis. *Circ Res*. 2014 Dec 5; 115(12):997-1006.
13. Battinelli EM, Markens BA, Italiano JE Jr. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. *Blood*. 2011 Aug 4; 118(5):1359-69.
14. Radziwon-Balicka A, Moncada de la Rosa C, Zielnik B, Doroszko A, Jurasz P. Temporal and pharmacological characterization of angiostatin release and generation by human platelets: implications for endothelial cell migration. *PLOS ONE*. 2013; 8(3):e59281.
15. Hudz AS, Mogilevskyy SYu, Maksimtsiv ML. [Functional state of thrombocytes in patients with diabetes mellitus type 2 without diabetic changes of fundus]. *Oftalmologicheskii Zhurnal*. 2017; (1):20-24. [Ukrainian].

РЕЗЮМЕ

Експертна система прогнозування стадії діабетичної ретинопатії на основі аналізу дисфункції тромбоцитів

А.С. Гудзь, М.Л. Максимців, С.В. Зяблицев, С.Ю. Могілевський, В.Г. Гур'янов

Мета роботи: на підставі визначення дисфункції тромбоцитів (Тц) з використанням методів багатофакторного нейромережевого та логістичного регресійного моделювання розробити експертну систему прогнозування стадії діабетичної ретинопатії (ДР) на момент первинного обстеження хворого.

Матеріалі методи. Модель була побудована (пакет Statistica Neural Network v.4.0B) за результатами клініко-лабораторного дослідження 99 хворих (99 очей) із цукровим діабетом 2 типу та ДР. Оцінку агрегації Тц проводили спектрофотометричним методом на агрегометрі ChronoLog (США). В дослідженні застосовували агоністи (Sigma, США): аденозиндифосфат (АДФ; 2,5 мкМ); адреналін (2,5 мкМ); ангіотензин-2 (Ан-2; 1 мкМ); фактор активації тромбоцитів (ФАТ; 75 мкМ) і колаген (2,0 мг/мл). Агоністи використовували в ефективній концентрації (EC50), що викликала у здорових осіб (10 донорів) агрегацію Тц на рівні 50±5%.

Результати та обговорення. Для визначення

провідних детермінант розвитку стадій ДР проведено математичний аналіз із використанням методів побудови багатофакторних нейромережевих та логістичних регресійних моделей. Прогнозування стадії ДР у двофакторній лінійній нейромережевій моделі ґрунтувалося на агрегації Тц, індукованій АДФ і колагеном; точність прогнозу становила 81,8% (95% ДІ 73,5-88,8%). Також побудована чотирифакторна нелінійна нейромережева MLP-модель (агрегація, індукована Ан-2, АДФ, адреналіном і колагеном), яка дозволила підвищити точність прогнозування стадії ДР до 93,9% (95% ДІ 88,3-97,8%).

Висновки. Вперше на основі визначення агрегації Тц запропонована експертна система, що заснована на побудові нейромережевих моделей. З високою точністю прогнозування моделі дозволяють прогнозувати розвиток стадії ДР вже при первинному зверненні пацієнта.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, агрегація тромбоцитів, прогноз стадій.

РЕЗЮМЕ

Експертная система прогнозирования стадии диабетической ретинопатии на основе анализа дисфункции тромбоцитов

А.С. Гудзь, М.Л. Максимцев, С.В. Зяблицев, С.Ю. Могилевский, В.Г. Гурьянов

Цель работы: на основании определения дисфункции тромбоцитов (Тц) с использованием методов многофакторного нейросетевого и логистического регрессионного моделирования разработать экспертную систему прогнозирования стадии диабетической ретинопатии (ДР) на момент первичного обследования больного.

Материал и методы. Модель была построена (пакет Statistica Neural Network v.4.0B) по результатам клиничко-лабораторного исследования 99 больных (99 глаз) с сахарным диабетом 2 типа и ДР. Оценку агрегации Тц проводили спектрофотометрическим методом на агрегометре ChronoLog (США). В исследовании применяли агонисты (Sigma, США) аденозиндифосфат (АДФ; 2,5 мкМ), адреналин (2,5 мкМ), ангиотензин-2 (Ан-2; 1 мкМ), фактор активации тромбоцитов (ФАТ; 75 мкМ) и коллаген (2,0 мг/мл). Агонисты использовали в эффективной концентрации (EC50), что вызвало у здоровых лиц (10 доноров) агрегацию Тц на уровне 50±5%.

Результаты и обсуждение. Для определения ведущих детерминант развития стадий ДР проведен математический анализ с использованием методов

построения многофакторных нейросетевых и логистических регрессионных моделей. Прогнозирование стадии ДР в двухфакторной линейной нейросетевой модели основывалось на агрегации Тц, индуцированной АДФ и коллагеном; точность прогноза составила 81,8% (95% ДИ 73,5-88,8%). Также построена четырехфакторная нелинейная нейросетевая MLP-модель (агрегация, индуцированная Ан-2, АДФ, адреналином и коллагеном), которая позволила повысить точность прогнозирования стадии ДР до 93,9% (95% ДИ 88,3-97,8%).

Выводы. Впервые на основе определения агрегации Тц предложена экспертная система, основанная на построении нейросетевых моделей. С высокой точностью прогнозирования модели позволяют прогнозировать развитие стадии ДР уже при первичном обращении пациента.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, агрегация тромбоцитов, прогноз стадий.

SUMMARY

Expert system for predicting the stage of diabetic retinopathy based on the analysis of platelet dysfunction

Hudz AS, Maximtsev ML, Ziablytsev SV, Mogilevskyy SYu, Guryanov VG

Aim: to develop an expert system for predicting the stage of diabetic retinopathy (DR) on the basis of determination of the platelet dysfunction using the methods of multi-factor neural network and logistic regression modelling at the time of the initial examination of the patient.

Material and methods. The model was built (Statistica Neural Network v.4.0B) based on the results

of clinical-laboratory study of 99 patients (99 eyes) with type 2 diabetes and DR. The evaluation of aggregation was carried out by spectrophotometric method on a ChronoLog (USA) aggregometer. The study used agonists (Sigma, USA): adenosine diphosphate (ADP, 2.5 μ M); adrenaline (2.5 μ M); angiotensin-2 (An-2, 1 μ M); the platelet activation factor (PAF, 75 μ M) and collagen (2.0 mg/ml). Agonists were used in an effective concentration (EC50), which caused the platelet aggregation at 50 \pm 5% in healthy individuals (10 donors).

Results and discussion. To determine the leading determinants of the development of the DR stages, a mathematical analysis was carried out using the methods of constructing multi-factor neural network and logistic regression models. The prediction of the DR stage in a two-factor linear neural network model was based on platelet aggregation induced by ADP and collagen; the forecast accuracy was 81.8% (95% CI 73.5-88.8%). Four-factor nonlinear neural network MLP-model (An-2, ADP, adrenaline and collagen induced aggregation) was constructed, which allowed to increase the prediction accuracy of the DR stage to 93.9% (95% CI 88.3-97.8%).

Conclusions. For the first time, on the basis of the definition of platelet aggregation, an expert system based on the construction of neural network models is proposed. With a high accuracy of prediction of the model, it is possible to predict the development of the DR stage even at the initial treatment of the patient.

Keywords: diabetic retinopathy, platelet aggregation, stage prognosis.

Дата надходження до редакції 11.05.2018 р.