

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КІЇВСЬКИЙ ПОЛТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»**

Факультет прикладної математики

Кафедра прикладної математики

«На правах рукопису»

«До захисту допущено»

УДК 519.2:616.379-008.64

Завідувач кафедри

_____ О. Р. Чертов

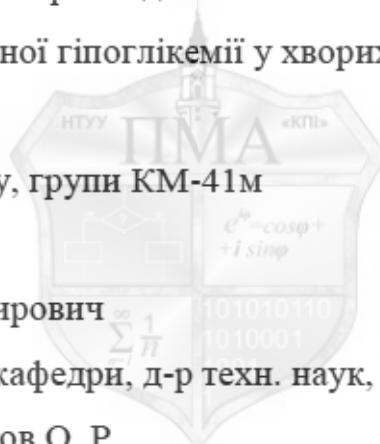
«____» _____ 2016 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

зі спеціальності 8.04030101 «Прикладна математика»

на тему: Прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу



Виконали: студенти II курсу, групи КМ-41м

Сахаров Сергій Юрійович

Юрченко Дмитро Володимирович

Науковий керівник зав. кафедри, д-р техн. наук, доцент

Чертов О. Р.

Консультант із старший викладач Мальчиков В. В.

нормоконтролю

Рецензент професор, д-р техн. наук, проф.

Кулаков Ю. О.

Засвідчую, що в цій магістерській дисертації немає запозичень із праць інших авторів без відповідних посилань.
Сахаров С. Ю. _____
Юрченко Д. В. _____

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут»

Факультет прикладної математики

Кафедра прикладної математики

Рівень вищої освіти — другий (магістерський)

Спеціальність 8.04030101 «Прикладна математика»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ О. Р. Чертов

«___» _____ 2016 р.

ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студентам
Юрченку Дмитру Володимировичу
Сахарову Сергію Юрійовичу

1. Тема дисертації: «Прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу», науковий керівник дисертації Чертов Олег Романович, д-р техн. наук, доцент, затверджені наказом по університету від «21» березня 2016 р. № 1187-С.
2. Термін подання студентом дисертації: «10» червня 2016 р.
3. Об'єкт дослідження: математичні методи прогнозування нічної гіпоглікемія у хворих на діабет 1-го типу.
4. Предмет дослідження: розробка та дослідження математичного методу прогнозування нічних приступів гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу на основі фізіологічних і демографічних показників за допомогою методів машинного навчання.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити: розробити методику виділення ключових значень з часового ряду показів CGM, проаналізувати існуючі математичні методи прогнозування, систематизувати існуючі математичні методи прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет першого типу, обрати та пристосувати методи на основі машинного навчання для вирішення задачі прогнозування нічної гіпоглікемії,

створити програмне забезпечення, що реалізує обрані методи машинного навчання, провести експериментальне дослідження створеного програмного забезпечення на клінічних даних хворих на діабет першого типу.

6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу: існуючі методи прогнозування нічної гіпоглікемії, методи вирішення задачі прогнозування, приклад виділення ключових значень відповідно до розробленої методики виділення ключових значень з часового ряду показів CGM, таблиця часового ряду показів CGM проекту DirecNet, таблиця, отримана в результаті відбору значень з часового ряду, приклад матриці похибок.

7. Орієнтовний перелік публікацій: тези «Виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу», тези «Прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу на основі дерев прийняття рішень», тези «Методика прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу за допомогою нейронних мереж».

8. Дата видачі завдання: «2» березня 2016 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Грунтовне ознайомлення з предметною областю	15.12.2014	
2	Визначення структури магістерської дисертації; вивчення літератури, пошук додаткової літератури	01.03.2015	
3	Робота над першим, другим та третім розділами спільної частини магістерської дисертації	15.05.2015	
4	Проведення наукового дослідження; робота над четвертим розділом спільної частини магістерської дисертації	15.10.2015	

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
5	Проведення наукового дослідження; робота над статтею за результатами наукового дослідження	15.12.2015	
6	Робота над першим, другим, третім та четвертим розділами індивідуальних частин магістерської дисертації; підготовка статті за результатами наукового дослідження; розроблення програмного забезпечення	01.03.2016	
7	Завершення роботи над основною частиною магістерської дисертації	15.05.2016	
8	Оформлення текстової і графічної частин магістерської дисертації	25.05.2016	

Студент

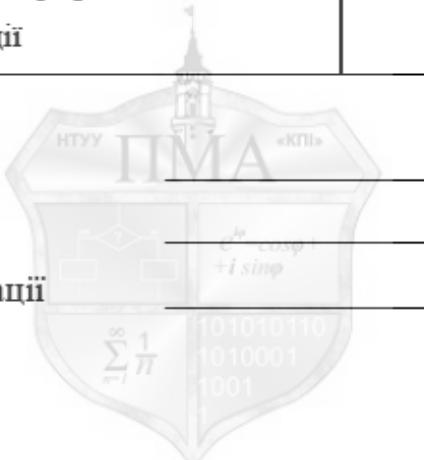
Студент

Науковий керівник дисертації

Сахаров С. Ю.

Юрченко Д. В.

Чертов О. Р.



РЕФЕРАТ

Дисертацію виконано на 73 аркушах, вона містить 2 додатки та перелік посилань на використані джерела з 39 найменувань. У роботі наведено 22 рисунки та 9 таблиць.

Актуальність теми. Цукровий діабет — це хронічне захворювання, яке потребує постійного медичного догляду і нагляду з боку самого хворого, щоб попередити можливі ускладнення та зменшити ризик довгострокових ускладнень. Згідно з даними International Diabetes Federation (IDF), в світі нараховується більше 415 мільйонів хворих на діабет людей. Гіпоглікемія є нагальною проблемою для хворих на діабет першого типу (тобто таких, організм котрих не може самостійно виробляти інсуліну). Відповідно до статистики, хворі на діабет першого типу мають в середньому два приступи симптоматичної гіпоглікемії кожного тижня і один тяжкий приступ гіпоглікемії один раз на рік.

Прогнозування приступів нічної гіпоглікемії у хворих є необхідним для попередження падіння рівня глюкози в плазмі крові нижче норми у нічний час доби. У випадку падіння рівня глюкози нижче норми, функціонування організму порушується, що може привести до смерті. Тому створення методів прогнозування нічної гіпоглікемії є важливою задачею, в результаті вирішення якої можна зменшити ризики для життя хворих на цукровий діабет.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри прикладної математики Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут».

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка математичних методів прогнозування нічної гіпоглікемії для попередження приступів нічної гіпоглікемії у хворих на діабет першого типу.

Для досягнення вказаної мети було розв'язано такі задачі:

- розробити методику виділення ключових значень з часового ряду показів CGM;
- проаналізувати існуючі математичні методи прогнозування;
- систематизувати існуючі математичні методи прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет першого типу;
- обрати та пристосувати методи на основі машинного навчання для вирішення задачі прогнозування нічної гіпоглікемії;
- створити програмне забезпечення, що реалізує обрані методи машинного навчання;
- провести експериментальне дослідження створеного програмного забезпечення на клінічних даних хворих на діабет першого типу.

Об'єктом дослідження є математичні методи прогнозування нічної гіпоглікемія у хворих на діабет 1-го типу.

Предметом дослідження є розробка та дослідження математичного методу прогнозування нічних приступів гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу на основі фізіологічних і демографічних показників за допомогою методів машинного навчання.

Методи дослідження. Для розв'язання поставленої задачі використовувалися такі методи: методи машинного навчання (для розроблення методів розв'язання задачі прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет першого типу); методи теорії алгоритмів та програмування (для програмної реалізації розроблених алгоритмів); методи теорії ймовірності та математичної статистики (для аналізу результатів експериментів).

Наукова новизна одержаних результатів складається з наступних положень:

- уперше використано демографічні дані та час замірів рівня глюкози в крові разом зі значеннями рівня глюкози в крові для побудови прогнозу, на відміну від існуючих методів, де використовується лише значення рівня глюкози в крові;
- уперше розроблено методику виокремлення ключових значень рівня глюкози в крові з показань пристрій CGM;

- удосконалено методи прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет першого типу і отримано кращі результати, ніж у наявних методів.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано методику, за допомогою якої можна відібрати ключові значення рівня глюкози в крові з показів CGM без наявної додаткової інформації щодо схеми лікування та часу прийомів їжі, що дозволяє звести покази CGM до випадку, коли хворий міряє рівень глюкози за допомогою проб крові з пальця. Розроблено методи прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет першого типу на основі методів машинного навчання, які дозволяють отримати кращі результати, ніж у наявних методів. Оцінено вплив демографічних даних на результати прогнозування.

Апробація результатів дисертації. Основні положення й результати роботи представлено на 18-тій міжнародній конференції SAIT 2016 (2016 р.) та VII конференції молодих вчених ПМК-2016 (2016 р.).

Публікації. Результати дисертації викладено в 3 наукових працях, у тому числі:

- VII конференція молодих вчених ПМК-2016. Тези «Прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу на основі дерев прийняття рішень»;
- VII конференція молодих вчених ПМК-2016. Тези «Методика прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу за допомогою нейронних мереж»;
- 18-та міжнародна конференція SAIT 2016. Тези «Виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу».

Ключові слова: нічна гіпоглікемія, методи машинного навчання, прогнозування, діабет 1-го типу, прогнозування глікемії на базі показань проб крові з пальця.

ABSTRACT

The thesis is presented in 73 pages. It contains 2 appendixes and bibliography of 39 references. 22 figures and 9 tables are given in the thesis.

Topic relevance. Diabetes mellitus is a chronic disease that requires constant care and supervision on the side of the patient to prevent possible complications and reduce risks of long-term complications. According to the International Diabetes Federation (IDF), worldwide there are more than 415 million people with diabetes. Hypoglycemia is a pressing problem for people with type 1 diabetes (that is, those whose body is unable to produce insulin). According to statistics, type 1 diabetes have an average of two attacks of symptomatic hypoglycemia each week and one attack of severe hypoglycemia once a year.

Nocturnal hypoglycemia prediction in patients is required to prevent drops in plasma glucose level below normal level at night. When glucose level drops below normal, functioning of the body is disrupted, which can lead to death. The creation of methods for predicting nocturnal hypoglycemia is an important task, as a result of the resolution of which could reduce the risks of life in patients with diabetes.

Thesis connection to scientific programs, plans, and topics. The thesis was prepared according to the scientific research plan of the Applied Mathematics Department of the National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute."

Research goal and objectives. The goal of this thesis is to develop mathematical methods for predicting nocturnal hypoglycemia at night to prevent attacks of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes.

To accomplish this goal, the following objectives were reached:

- develop a method of selection of the key values from glucose level time series;
- analyze existing mathematical prediction methods;
- systematize existing mathematical methods for predicting nocturnal hypoglycemia in patients with diabetes first type;

- select and adapt methods based on machine learning to solve the problem of predicting nocturnal hypoglycemia;
- create software that implements the selected machine learning methods;
- conduct experimental research of created software for clinical data of patients with diabetes first type.

Object of research is mathematical methods for prediction of nocturnal hypoglycemia for patients with type 1 diabetes

Subject of research is research and development of mathematical method of predicting nocturnal episodes of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus based on physiological and demographic data using machine learning techniques.

Methods of research. To solve the task, the following methods were used: machine learning methods (for the development of methods for solving the problem of predicting nocturnal hypoglycemia in patients with diabetes first type); methods of the theory of algorithms and programming (for implementing the developed algorithms); methods of probability theory and mathematical statistics (for carrying out experiments).

Scientific contribution consists of the following:

- for the first time used demographic data and time measurements of blood glucose values, along with blood glucose to build forecast, unlike existing methods which use only the value of blood glucose;
- developed a method of selection the key values of blood glucose readings from time series, which were gained from CGM device;
- improved methods of predicting nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes and obtained better results than existing techniques.

Practical value of obtained results. The method by which the key values of blood glucose from CGM readings can be selected when no additional information available regarding treatment regimens and timing of meals, which reduces CGM's time series to data available from patients who use fingerstick measurements. The methods of predicting nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes based on machine learning

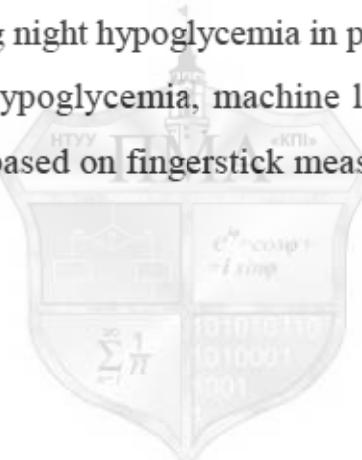
techniques, which yield better results than existing techniques. The effect of demographic data on the results of prediction.

Approbation of the thesis results. Basic ideas and results of the research were presented at the 18-th International Conference SAIT 2016 (2016) and the VII Conference of Young Scientists PMK 2016 (2016).

Publications. Thesis results are published in three scientific works:

- VII Conference of Young Scientists 2016 PMK. Abstracts "Prediction night hypoglycemia in patients with type 1 diabetes using decision trees";
- VII Conference of Young Scientists 2016 PMK. Thesis "Methods of predicting night hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus using neural networks";
- 18th International Conference SAIT 2016. Abstracts "Selection of the key values of CGM readings for predicting night hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus".

Keywords: nocturnal hypoglycemia, machine learning methods, predicting, type 1 diabetes, predicting glicemia based on fingerstick measurements.



ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	13
Вступ	14
1 Актуальність задачі прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу	15
1.1 Хворі на діабет 1-го типу	15
1.2 Нічна гіпоглікемія	19
1.3 Постановка задачі	20
1.4 Висновки до розділу	21
2 Порівняльний аналіз існуючих методів прогнозування НГ	22
2.1 Методи прогнозування на базі показань CGM	22
2.2 Методи прогнозування на базі показань проб крові з пальця	26
2.4 Висновки до розділу	29
3 Вибір методів прогнозування нічної гіпоглікемії за результатами аналізу проб крові з пальця на цукор та з урахуванням демографічних даних	30
3.1 Критерії відбору методів прогнозування для вирішення поставленої задачі	30
3.2 Відбір груп методів прогнозування для вирішення поставленої задачі	30
3.3 Вибір методів прогнозування для вирішення поставленої задачі	38
3.4 Висновки до розділу	39
4 Виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу	40
4.1 Методика виділення ключових значень з показів CGM	40
4.2 Опис даних проекту DirecNet	46

4.3 Програмна реалізація методики.....	53
4.4 Результати застосування методики	56
4.5 Висновки до розділу	67
Висновки	68
Перелік посилань.....	69
Додаток А Лістинги програм	74
Додаток Б Ілюстративний матеріал.....	93



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ACC — Accuracy, точність прогнозування.

BMI — Body Mass Index, індекс маси тіла.

CART — Classification And Regression Trees, метод побудови дерев прийняття рішень.

CGM — Continious Glucose Monitoring, пристрой для неперервного зняття показів рівня глюкози у пацієнта.

F1 — F1 score, гармонічне середнє PPV і TPR.

FP (False Positive) — у матриці похибок кількість прогнозованих значень «Так», які видані, коли справжніми значеннями були «Ні» (помилка 1-го роду);

FN (False Negative) — у матриці похибок кількість прогнозованих значень «Ні», які видані, коли справжніми значеннями були «Так» (помилка 2-го роду);

HbA1C — глікірований гемоглобін, показник крові, який відображає середній вміст цукру в крові за довгостроковий період (до 3 місяців).

MCC — Matthews correlation coefficient, коефіцієнт кореляції Метью.

NPV — Negative Predictive Value, значимість негативних прогнозів.

PPV — Positive Predictive Value, значимість позитивних прогнозів.

TN (True Negative) — у матриці похибок кількість прогнозованих значень «Ні», які співпадали зі справжніми значеннями «Ні».

TNR — True Negative Rate, частота негативних прогнозів.

TP (True Positive) — у матриці похибок кількість прогнозованих значень «Так», які співпадали зі справжніми значеннями «Так» (вказаними у тестовій вибірці);

TPR — True Positive Rate, частота позитивних прогнозів.

Гіпоглікемія — падіння рівня глюкози в крові нижче норми (зазвичай пороговим значенням вважається 70 мг/децилітр).

Глікемія — показник рівня глюкози в крові (в мг/децилітр або ммоль/л).

НГ — нічна гіпоглікемія.

ВСТУП

Цукровий діабет 1-го типу — невиліковна хвороба, прояв якої полягає у відхиленні рівня цукру в крові від норми, що несе навантаження на організм та завдає шкоду окремим органам людини [1].

Гіпоглікемія є постійною проблемою для хворих на діабет першого типу (тобто таких, організм яких не може самостійно виробляти інсуліну). Причиною такої патології є функціональні розлади підшлункової залози, яка перестає виробляти інсулін — гормон, що регулює рівень цукру в крові [2].

Прогнозування приступів нічної гіпоглікемії у хворих є необхідним для попередження падіння рівня глюкози в плазмі крові нижче норми у нічний час доби, коли хворий не може проконтролювати свій стан. У випадку падіння рівня глюкози нижче норми, функціонування організму порушується, що може привести до смерті. Створення методу для прогнозування нічної гіпоглікемії є актуальною задачею, в результаті вирішення якої можна зменшити ризики настання важкого стану у хворих на цукровий діабет.

У результаті дослідження проблемної області було виявлено, що наявні методи прогнозування можуть давати або короткострокові прогнози (не більше 30 хв.-2год., чого не вистачає для прогнозування нічного приступу), або потребують показів пристройів CGM, які надто дорогі і встановлені у малої кількості хворих на діабет (у 2% від загальної кількості), або є недостатньо точними і можуть бути покращені.

Основною задачею дисертаційного дослідження є розроблення, програмна реалізація і експериментальне дослідження методів для прогнозування настання приступів нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу.

1 АКТУАЛЬНІСТЬ ЗАДАЧІ ПРОГНОЗУВАННЯ НІЧНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЇ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ

1.1 Хворі на діабет 1-го типу

Цукровий діабет 1-го типу проявляється як відхилення рівня цукру в крові від норми, що перевантажує організм та завдає шкоду окремим органам людини [1]. Причиною такої патології є функціональні розлади підшлункової залози, яка перестає виробляти інсулін [2]. Згідно з даними International Diabetes Federation (IDF) [3], в світі нараховується більше 415 мільйонів хворих на діабет людей. Діагностується він переважно у людей дитячого та юнацького віку [1].

Організм здорової людини розщеплює отримані з їжею цукор та крохмаль до простої сполуки цукру — глюкози, що використовується організмом як енергоносій. Завдяки інсуліну клітини організму отримують глюкозу, засвоюючи її із кровотоку.

Хворі на цукровий діабет 1-го типу змушенні штучно регулювати рівень цукру в крові у відповідності з чіткою схемою інсулінових ін'єкцій [4,5], дотримуючись суворої дієти [2] та проводячи планові заміри рівня глюкози в крові.

До основних факторів [1], що впливають на рівень глюкози в крові належать:

- прийом їжі хворим;
- прийом інсуліну;
- кількість та тип інсуліну, що приймає хворий;
- тип введення інсуліну: помпа чи ін'єкції;
- зріст та вага хворого;
- стать хворого;
- вік хворого;
- тривалість життя із хворобою;
- фізична активність;
- наявність синдрому Сомоджі у хворого;
- ефект «вранішньої зорі».

Основні типи інсуліну [5], що використовуються при цукровому діабеті 1-го типу, наведені разом з їхніми характеристиками в таблиці 1.1. Поширеною практикою вважається [4] комбінування в інсуліновій терапії інсуліну короткотривалої та довготривалої дії. Так, наприклад, короткотривалий інсулін призначають для компенсації наслідків прийомів їжі, а довготривалий — для симуляції нормальної роботи підшлункової залози при базальному рівні метаболізму.

Таблиця 1.1 — Основні типи інсуліну, що використовуються в інсуліновій терапії

Тип інсуліну	Застосування	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
NPH	Перед сном / перед вечерею	1–3 год	5–7 год	13–18 год
Lantus	Один раз в день	3–4 год	Без піку	10,8–24 год і більше
Novolog	За 5 – 10 хв перед їжею	10–15 хв	40–50 хв	3–5 год
Humalog	За 15 хв перед їчею чи одразу після їжі	5–15 хв	1–2 год	4–5 год
Regular	За 20 – 30 хв перед їчею	30–60 хв	2–4 год	6–8 год
Lente	Перед сном / перед вечерею	1–3 год	4–8 год	13–20 год
Ultralente	Перед вечерею	2–4 год	8–14 год	20–24 год

Дози та розклад прийому інсуліну визначається лікарем індивідуально для кожного пацієнта і може змінюватися в процесі лікування. Зокрема, розрахунок [6] дози короткотривалого інсуліну проводиться відповідно до мети застосування інсуліну:

$$ID_{food} = \frac{C_{total}}{R_{carb}},$$

$$ID_{correct} = \frac{GL_{current} - GL_{target}}{F_{correct}},$$

$$ID_{total} = ID_{food} + ID_{correct},$$

де ID_{food} — доза компенсації прийому їжі, *Unit*;

C_{total} — загальна кількість вуглеводів, що планується бути спожитою, *г*;

R_{carb} — кількість вуглеводів, яка компенсується одиницею інсуліну, $\frac{\text{г}}{\text{Unit}}$;

$ID_{correct}$ — доза корекції високого рівня глюкози, *Unit*;

$GL_{current}$ — поточний рівень глюкози в крові, мг/дл;

GL_{target} — бажаний рівень глюкози в крові, мг/дл;

$F_{correct}$ — зміна концентрації глюкози в крові від однієї одиниці інсуліну;

ID_{total} — сумарна доза інсуліну;

Unit — величина, що характеризує кількість інсуліну; 1 *Unit* — кількість інсуліну, необхідна для покриття фіксованої маси спожитих вуглеводів (в середньому 15 г) чи зниження рівня глюкози в крові на фіксовану різницю (в середньому 50 мг/дл).

Різні продукти по-різному впливають на рівень цукру в крові в залежності від вмісту вуглеводів та швидкості їх засвоєння [2]. У зв'язку з цим, хворі повинні чітко притримуватися дієти, в якій враховуються такі параметри їжі як глікемічний індекс (Glycemic Index, *GI*) та глікемічне навантаження (Glucose Load, *GL*).

Глікемічний індекс — показник швидкості засвоєння вуглеводів з продукту, набуває значень від 1 до 100. Природа величини — порівняння швидкості засвоєння продукту із швидкістю засвоєння такої ж маси чистої глюкози. Альтернативою глікемічному індексу виступає хлібна одиниця, зміст якої — порівняння із швидкістю засвоєння вуглеводів із такої ж маси білого хліба.

Глікемічне навантаження — показник швидкості засвоєння вуглеводів із продукту певної маси:

$$GL(A, m_A) = \frac{GI(A)}{100} * m_A * p_{CHOinA} ,$$

де A — тип продукту;

m_A — маса продукту A ;

p_{CHOinA} — частка вуглеводів у продукті A .

Є два основні способи слідкувати за глікемією:

- аналіз проб крові з пальця на цукор;

- застосування пристройів неперервного моніторингу глюкози (Continuous Glucose Monitor, CGM).

Аналіз проб крові з пальця на цукор — відносно дешевий спосіб слідкувати за глікемією. Щоб слідкувати за поведінкою глікемії у такий спосіб, аналіз роблять декілька разів протягом дня: перед та після основних прийомів їжі, а також перед сном. Недоліком такого підходу є часті процедури отримання крові.

Застосування пристройів CGM для моніторингу глікемії дає повнішу картину про характер поведінки глікемії, адже пристрій отримує показання кожні 5-10 хв. Крім того, хворі не обтяжуються процедурою забору крові, оскільки пристрій вимірює глікемію неінвазивно. Але все ж, у більшості випадків, пристрій потребує періодичного калібрування, яке здійснюється за допомогою аналізу проби крові з пальця. Ще одним недоліком використання CGM є його ціна: користування пристроєм протягом двох років обходиться в середньому £2045.

1.2 Нічна гіпоглікемія

В процесі лікування, в силу певних причин, рівень глюкози в крові може відхилятись від норми й людина переходить в хворобливий стан гіперглікемії, за якого рівень цукру підіймається вище норми, чи гіпоглікемії [1], при якому рівень цукру падає нижче норми.

Гіпоглікемія супроводжується такими симптомами [7], як:

- голод;
- нервозність;
- потіння;
- запаморочення;
- сонливість;
- дезорієнтація;
- розлади мовлення;
- тривога;
- нічні кошмари.



Трапляються і важкі випадки гіпоглікемії, що призводять до коми й, навіть, смерті.

Відповідно до [8], хворі на діабет першого типу мають в середньому два приступи симптоматичної гіпоглікемії кожного тижня і один тяжкий приступ гіпоглікемії один раз на рік, що негативно позначається на рівні життя таких людей. Особливо небезпечною є гіпоглікемія, що настає вночі [9, 10], так звана нічна гіпоглікемія (НГ), в силу безпорадності хворого уві сні.

Передбачити й уникнути цього стану хворим можуть допомогти, з однієї сторони, лікарі, які на основі останніх замірів рівня глюкози та особливостей хворого приймають рішення про необхідність корекції рівня цукру в крові. Але це зобов'язує хворого постійно бути під лікарським наглядом, що є незручним.

З іншої сторони, на допомогу хворим можуть прийти пристрій CGM, що в режимі реального часу знімають показники рівня цукру в крові, завдяки чому хворий може без лікаря слідкувати за своїм станом. Проте ціна таких пристрій не по кишені більшості хворих.

1.3 Постановка задачі

Основною задачею дисертаційного дослідження є розроблення методів для прогнозування настання приступів нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу та їх програмна реалізація.

Розроблювані методи мають задовольняти такі вимоги:

- прогноз повинен виконуватись на невеликій кількості (не більше 8) замірів глюкози протягом дня;
- точність методу прогнозування повинна бути не нижча 75%;
- для виконання прогнозу можна також використовувати такі дані хворого, як вік, стать, зріст, вага, схема лікування, тривалість захворювання;
- результатом роботи методу має бути вердикт стосовно того, чи трапиться вночі приступ гіпоглікемії.

Додатковою задачею є отримання оцінки впливу демографічних даних про пацієнта на якість роботи розроблених методів прогнозування.

1.4 Висновки до розділу

Цукровий діабет 1-го типу — невиліковна хвороба, на яку хворіє 415 мільйонів людей, кожен з яких змушений свідомо регулювати рівень цукру у своїй крові, слідкуючи за дієтою, піддаючись інсуліновим ін'єкціям та процедурам моніторингу глікемії.

Таких хворих супроводжують часті приступи гіпоглікемії, які погіршують його самопочуття та можуть мати летальні наслідки. Особливо ж небезичною є гіпоглікемія, що має місце вночі.

Для покращення рівня життя хворих виникає необхідність завчасного попередження гіпоглікемії. Із появою пристройів CGM, що безперервно автоматично вимірюють та збирають дані про рівень цукру в крові, стає можливим забезпечити завчасну реакцію на відхилення рівня цукру нижче норми, проте пристрій CGM занадто дорогий, щоб його використання стало пошириеною практикою.

У зв'язку з цим було поставлено задачу розробити математичні методи прогнозування нічної гіпоглікемії на основі декількох замірів рівня глюкози в крові хворого, його демографічних даних та особливостей його лікування.

2 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ МЕТОДІВ ПРОГНОЗУВАННЯ НГ

Наявні методи прогнозування гіпоглікемії можна поділити в залежності від вхідних даних, які використовуються для побудови прогнозу, на два наступні класи :

- а) методи, засновані на використанні показів CGM;
- б) методи, засновані на використанні показань проб крові з пальця.

Показання CGM представляють собою часовий ряд значень глікемії, між якими часовий інтервал складає 5-15 хвилин. Це близько 96-288 замірів глюкози за день.

Проби крові з пальця не дають такої детальної інформації, оскільки це досить болісна процедура і люди в середньому роблять 7 замірів на день [11]

Варто зазначити, що на відміну від CGM, пристрой для заміру рівня глюкози в крові з пальця набагато дешевші і наявні у більшої кількості хворих на діабет, ніж CGM. Пристрої CGM встановлено лише у 2% хворих [12].

2.1 Методи прогнозування на базі показань CGM

Наразі існують наступні методи для вирішення проблеми прогнозування приступів гіпоглікемії на базі показань CGM [13-20]:

- 1) модифікована лінійна екстраполяція;
- 2) фільтр Калмана;
- 3) адаптивний гіbridний рекурсивний фільтр;
- 4) статистичне прогнозування;
- 5) чисельний логічний алгоритм;
- 6) нейронні мережі;
- 7) метод опорних векторів;
- 8) моделі ARIMA (AutoRegressive Integrated Moving Average);
- 9) багатофакторна регресія;

10) системи нечіткого виведення.

Методи з (1) по (5) включно застосовуються для прогнозування рівня глюкози в плазмі крові в залежності від попередніх значень рівня глюкози на приблизно 30 хвилин наперед. Опис кожного окремого методу і використання їх комбінації з метою прогнозування приступів нічної гіпоглікемії наведено в [13].

Метод (1) — модифікована лінійна регресія — описується наступним чином:

$$Gl = \beta \cdot Gl_{cur} + \varepsilon,$$

де Gl — значення глюкози через 15 хв;

Gl_{cur} — поточне значення глюкози;

β — вага впливу змінної Gl_{cur} ;

ε — постійне зміщення.

Входом моделі слугують значення рівня глюкози. Як міра довіри прогнозу використовується значення середньоквадратичного відхилення рівня глюкози за останні 15 хвилин.

Метод (2) засновується на фільтрі Калмана. Він складається з двох кроків, які почергово повторюються [14]:

а) прогнозування значення;

б) корекція параметрів.

Фільтр використовується, щоб отримати приблизну оцінку значення глюкози і швидкості її зміни, що в подальшому дозволяє зробити прогноз стосовно рівня глюкози. У дослідженні його було налаштовано так, щоб він вносив зміни в параметри лише тоді, коли вимірювана зміна глюкози відповідає реальній зміні, а не коли вона спричинена шумом у сигналі.

Метод (3) — це адаптивний гіbridний рекурсивний імпульсний фільтр. Він описується наступною формулою [15]:

$$Y(n) = \frac{B(q^{-1}, n)}{A(q^{-1}, n)} \cdot x(n),$$

де $Y(n)$ — значення змінної-результата в момент часу n ,

$x(n)$ — значення вхідної змінної (рівня глюкози) в момент часу n ,

$A(q^{-1}, n), B(q^{-1}, n)$ — залежні від часу поліноми для оператору затримки q^{-1} .

Параметри нескінченного імпульсного фільтра постійно оновлюються відповідно до значень сигналу, зчитаних з CGM.

В основі методу (4) лежить використання статистичних моделей для прогнозування майбутнього рівня глюкози, меж помилок і ймовірності гіпоглікемії. Результат прогнозу приймається з певною мірою довіри, яка визначається експертами.

Ідея методу (5) полягає у використанні логічного виразу для винесення вердикту стосовно приступу. Спочатку розраховується зміна сигналу по трьом точкам і зчитується поточне значення глікемії. Після цього, отримані значення підставляються у логічний вираз, який прогнозує, чи відбудеться гіпоглікемія, чи ні. Цей алгоритм добре застосовувати, коли в сигналах сенсору багато викидів, адже він дозволяє їх ігнорувати.

Перевагою використання комбінації методів (1)-(5) є відносно висока точність попередження випадків гіпоглікемії (84% випадків під час дослідження). Недоліком є низький часовий поріг (не більше 35 хвилин).

Метод (6), описаний в [16], базується на використанні нейронних мереж. Як зазначають автори, метод дає точні короткострокові прогнози в денний час і точні довгострокові прогнози в нічний час (припускається, що високої точності вночі вдається досягти внаслідок низької активності хворих). Перевагою методу є точність (максимальна похибка прогнозованого значення глюкози в плазмі крові вдень при короткостроковому прогнозі на 15-60 хв складає 4,86 мг/децилітр, а при довгостроковому на 8 годин вночі — 3,6 мг/децилітр).

Метод (7) у [17] застосовували для прогнозування рівня глюкози в плазмі крові в залежності від попередніх значень рівня глюкози на 30-60 хвилин вперед. Перевагою є висока точність прогнозування (кількість попереджених випадків

гіпоглікемії більше 90%). Недоліками є складність вибору ядра, низька швидкість навчання та тестування опорних векторів.

Застосування методу (8) для задачі прогнозування значення глікемії описано в [18]. Модель ARIMA (AutoRegressive Integrated Moving Average, або інтегрована модель авторегресії — ковзного середнього) є прогностичною моделлю, яка використовує дані одновимірного часового ряду для прогнозування майбутніх значень [19]. Вона описується як:

$$\Delta^d X_t = c + \sum_{i=1}^p a_i \Delta^d X_{t-i} + \sum_{j=1}^q b_j \varepsilon_{t-j} + \varepsilon_t,$$

де ε_t — стаціонарний часовий ряд,

c, a_i, b_j, d, p, q — параметри моделі,

Δ^d — оператор різниці часового ряду порядку d ,

X_t — нестаціонарний часовий ряд.

На вхід моделі подаються рівні глюкози за останні чотири дні (навчальна вибірка) до поточного моменту часу. Результатом є 12 прогнозованих рівній глюкози з інтервалом в п'ять хвилин (тобто, прогноз стану пацієнта протягом наступної години), ґрунтуючись на яких робиться висновок чи буде приступ гіпоглікемії, чи ні. Перевагою методу є низька похибка 1-го роду ($FPR = 0,3\%$). Недоліками моделі є низька точність прогнозування випадків, коли гіпоглікемія матиме місце ($TPR = 9,9\%$). Середньоквадратичне відхилення значення глюкози при побудові прогнозу на 30 хв вперед становить 24,9 мг/децилітр, на годину вперед — 39,6 мг/децилітр.

Методи (9) і (10) застосовувалися у [20].

Багатофакторна регресія — це один з методів статистичного прогнозування, який використовує декілька спостережуваних змінних для того, щоб спрогнозувати значення змінної-результата [21]. Багатофакторна регресія описується наступною формулою:

$$Y = \sum_{i=1}^n \beta_i \cdot X_i + \varepsilon,$$

де Y — значення змінної-результата,

X_i — i -а спостережувана змінна,

β_i — вага впливу спостережуваної змінної X_i ,

ε — постійне зміщення.

Перевагою методу (9), застосованого до задачі прогнозування гіпоглікемії, є швидкість підбору оптимальних значень вагів β_i (1 хвилина). Недоліком є низька точність побудованих прогнозів ($TPR = 51,78\%$, $TNR = 51,64\%$), у порівнянні з методом (10), застосованим до тих же даних.

Метод (10) засновується на системах нечіткого виведення. Системи нечіткого виведення використовують набори правил та функцій принадлежності для винесення вердикту стосовно прогнозованого значення [22]. У дослідженні [20] використовувалася система нечіткого виведення з п'ятьма функціями принадлежності дляожної входної змінної. Перевагою є достатньо висока точність прогнозу ($TPR = 75,00\%$, $TNR = 51,64\%$). Недоліком є велика тривалість часу навчання моделі (275 хвилин).

2.2 Методи прогнозування на базі показань проб крові з пальця

Існують наступні методи для прогнозування нічної гіпоглікемії на базі показань проб крові з пальця [12, 23-25]:

- 1) предиктор Вінчупа-Мілнера;
- 2) предиктор Девіса;
- 3) каузальна ймовірнісна мережа;
- 4) LBGI (low blood glucose index);

5) лінійна комбінація існуючих предикторів.

Метод (1) ґрунтуються на статистичних даних, отриманих Вінчупом і Мілнером у 1987 році [23]. Вони з'ясували, що найбільш важливим параметром для визначення — чи буде гіпоглікемія вночі, є рівень глюкози в крові перед сном. Найкращий результат в прогнозуванні дало порогове значення в 126 мг/декілітр. Даний метод основується на порівнянні значення рівня глюкози в крові пацієнта перед сном з 126 мг/декілітр. Якщо значення нижче 126 мг/декілітр, то вважається, що приступ буде, інакше — ні.

Метод (2) ґрунтуються на тих же ідеях, що і метод (1), але пороговим значенням вважається 90 мг/декілітр, бо як показало дослідження Девіса, воно дозволяє попередити випадок нічної гіпоглікемії з більшим успіхом [24].

Метод (3) був запропонований у [25]. Окрім врахування рівня глюкози в крові, модель враховує дозу інсуліну і кількість вуглеводів при прийомі їжі, щоб спрогнозувати значення рівня глюкози між тестами крові. Крім того, метод (3) може бути застосовано не лише для прогнозування нічної, а й денної гіпоглікемії. Але даний метод має не надто високу надійність, адже на тестовій вибірці, на якій він прогнозував приступи гіпоглікемії протягом чотирьох ночей для 5 з 6 пацієнтів, прогноз підтвердився лише для однієї ночі з чотирьох.

Метод (4) використовує індекс LBGI для визначення чи відбудеться приступ, чи ні [12]. Значення LBGI акумулює всі денні виміри рівня глюкози і тому включає більше інформації ніж предиктор Вінкапа-Мілнера. Він визначається як:

$$LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rl(x_i),$$

$$f(BG) = [\ln(BG)^\alpha - \beta], \alpha, \beta > 0,$$

де $rl(BG) = 10 \cdot f(BG)^2$, якщо $f(BG) < 0$, або 0 — в інакшому випадку,

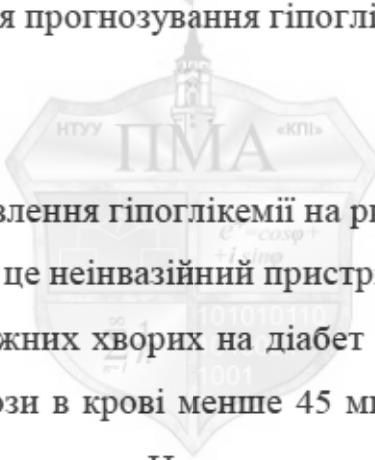
BG — рівень глюкози в крові.

α, β — параметри індексу, які залежить від границь замірів рівня глюкози в крові.

Однак, з визначення індексу LBGI виходить, що приступи можуть бути спрогнозовані лише тоді, коли пацієнт мав декілька помірно-низьких замірів глікемії, декілька дуже низьких замірів, чи суміш з обох.

Метод (5), описаний в [12], використовує лінійну комбінацію декількох предикторів з метою попередження щодо можливого нічного приступу. Як вхідні дані виступають агреговані значення в 4 точках протягом одного дня. Перевагою метода є його можливість прогнозування приступів на основі малого обсягу даних і порівняно висока точність попередження приступів ($TPR = 69,2\%$, $TNR = 85,3\%$, $PPV = 65,4\%$, $NPV = 87,4\%$, $f1 = 67,2\%$, $f2 = 68,4\%$ у наведеному дослідженні).

2.3 Наявні рішення для прогнозування гіпоглікемії



Серед рішень для виявлення гіпоглікемії на ринку існує лише один пристрій — HuroMon [26]. HuroMon — це неінвазійний пристрій, який дозволяє відслідковувати гіпоглікемію у інсульн-залежних хворих на діабет 1-го та 2-го типу. Коли пристрій прогнозує, що рівень глюкози в крові менше 45 мг/децилітр, хворий або особа, яка його доглядає, сповіщається про це. Це може використовуватися для попередження приступів нічної гіпоглікемії. В HuroMon використовується підхід на основі Баєсовських нейронних мереж, який дозволив попередити хворих в 89,2% випадків з тестової вибірки. Часовий горизонт спрацьовування пристрою не зазначається.

2.4 Висновки до розділу

Існує багато методів, які здатні спрогнозувати приступ гіпоглікемії за 30 хв. – 2 год. орієнтуючись на покази CGM з великою точністю (більше 90% випадків). Але, враховуючи поставлену у підрозділі 1.3 задачу, методи прогнозування гіпоглікемії на базі показань CGM не підходять для її вирішення. Наявні методи прогнозування на базі показань проб крові з пальця є недосконалими і можуть бути покращені.

Дане дослідження ставить метою покращення наявних результатів прогнозування НГ на базі показань проб крові з пальця.



З ВИБІР МЕТОДІВ ПРОГНОЗУВАННЯ НІЧНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ АНАЛІЗУ ПРОБ КРОВІ З ПАЛЬЦЯ НА ЦУКОР ТА З УРАХУВАННЯМ ДЕМОГРАФІЧНИХ ДАНИХ

3.1 Критерії відбору методів прогнозування для вирішення поставленої задачі

Для відбору методів, що найкраще підходять для вирішення поставленої задачі прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу, слід враховувати такі критерії:

- а) простота параметризації — має існувати простий і зрозумілий механізм регулювання параметрів методу;
- б) швидкість навчання — налаштування методу на ефективну роботу не повинно займати багато часу;
- в) стійкість до даних, що містять шум, — метод має бути здатен ігнорувати шум в даних;
- г) здатність узагальнювати — метод має видавати правильні результати на даних, які не брали участі в процесі налаштування методу;
- д) довготривалий прогноз — метод повинен видавати прогноз стосовно приступу гіпоглікемії на всю ніч, тобто горизонт прогнозування має бути близько 8 годин;
- е) простота реалізації — метод має бути просто реалізувати у вигляді програми, що автоматизовано видавала би хворим прогноз стосовно приступу нічної гіпоглікемії.

3.2 Відбір груп методів прогнозування для вирішення поставленої задачі

Існують такі групи методів прогнозування:

- а) методи аналізу часових рядів;

- б) каузальні методи прогнозування;
- в) методи експертного оцінювання;
- г) методи штучного інтелекту.

Методи аналізу часових рядів [27] в процесі побудови прогнозу щодо значення певної величини у майбутньому використовують її минулі значення. До даної групи методів належать такі поширені методи, як:

- а) модель середнього ковзного;
- б) модель зваженого середнього ковзного (МА);
- в) фільтр Калмана;
- г) експоненційне згладжування;
- д) модель авторегресії-ковзного середнього (ARMA);
- е) інтегрована модель авторегресії-ковзного середнього (ARIMA);
- ж) лінійне прогнозування.

Модель середнього ковзного та модель зваженого середнього ковзного являються одним із видів згортки i , як правило [28], використовується для згладжування короткострокових коливань та виділення основних тенденцій та циклів. Принцип побудови прогнозу за цими методами представлено формулою:

$$WWMA_t = \sum_{i=0}^{n-1} \omega_{t-i} \cdot p_{t-i},$$

де $WWMA_t$ — значення зваженого ковзного середнього в точці t ;

n — кількість значень вихідної функції для розрахунку ковзного середнього;

ω_{t-i} — нормований ваговий коефіцієнт $t - i$ -го значення вихідної функції;

p_{t-i} — значення вихідної функції в момент часу, віддалений від поточного на i інтервалів. У випадку незваженого середнього ковзного $\omega_{t-i} = 1, i = \overline{0, n-1}$.

В силу принципу роботи методів ковзного середнього, їх використання обмежене випадками, для яких зафікована і наявна рівномірно розподілена в часі

статистика минулих значень величини, що прогнозується, аж до моменту в який виконується прогноз.

Фільтр Калмана — алгоритм [29], який використовує статистично зашумлені й неточні заміри з часового ряду для отримання оцінки невідомих змінних, що має вищу точність, ніж у випадку оцінки за окремими замірами.

Експоненційне згладжування [30] – метод, що прогнозує майбутнє значення невідомої змінної шляхом послідовного застосування віконної функції до всього часового ряду, що передує цьому майбутньому значенню:

$$s_t = \begin{cases} x_0, & t = 0, \\ \alpha x_t + (1 - \alpha)s_{t-1}, & t > 0, \end{cases}$$

де s_t — значення експоненційно згладженої величини у момент часу t ;

x_t — значення вихідної функції у момент часу t ;

α — коефіцієнт згладжування, $0 < \alpha < 1$.

В силу своєї специфіки експоненційне згладжування використовується для прогнозування відносно стабільної чи зростаючої величини.

Модель авторегресії-ковзкого середнього (ARMA) — узагальнення [27] двох більш простих моделей часових рядів: моделі авторегресії та моделі ковзного середнього:

$$X_t = c + \epsilon_t + \sum_{i=1}^p \alpha_i X_{t-i} + \sum_{i=1}^q \beta_i \epsilon_{t-i},$$

де c — константа, $c \in \mathbb{R}$;

$\{\epsilon_t\}$ — послідовність незалежних й однаково розподілених випадкових величин з нульовим середнім (білий шум);

$\alpha_1, \dots, \alpha_p$ — авторегресійні коефіцієнти, $\alpha_1, \dots, \alpha_p \in \mathbb{R}$;

β_1, \dots, β_q — коефіцієнти ковзного середнього, $\beta_1, \dots, \beta_q \in \mathbb{R}$.

Даний метод добре працює для невеликих горизонтів прогнозування величини, значення якої залежить від її попередніх значень, при чому допускається наявність шуму у вхідному часовому ряді.

Інтегрована модель авторегресії-ковзного середнього (ARIMA) — узагальнення [27] моделі ARMA з метою обробки виявлених нестационарних компонентів часового ряду [31]:

$$\Delta^d X_t = c + \sum_{i=1}^p a_i \Delta^d X_{t-i} + \sum_{j=1}^q b_j \epsilon_{t-j} + \epsilon_t,$$

де ϵ_t — стаціонарний часовий ряд;

c, a_i, b_j — параметри моделі;

Δ^d — оператор різниці часового ряду порядку d .

Метод лінійного прогнозування [32] прогнозує невідому величину представляючи її лінійною комбінацією попередніх значень цієї величини:

$$\hat{x}_n = \sum_{i=1}^p a_i x_{n-i},$$

де \hat{x}_n — прогнозоване значення сигналу;

x_{n-i} — попередні значення часового ряду;

a_i — вагові коефіцієнти.

Принцип роботи даного методу, як і попередніх, нагадує принцип роботи згортки: для отримання прогнозу застосовується віконна функція до попередніх значень часового ряду. Методи такого типу можуть бути стійкими до шумів, щоправда процес підбору параметрів може виявитися складним. Крім того, дана група методів не може давати довгострокових прогнозів і узагальнювати.

Каузальні методи прогнозування орієнтовані [33] на виділення факторів, які впливають на величину, що прогнозується. До каузальних методів належить регресійний аналіз.

Регресійний аналіз — статистичний метод [34] дослідження впливу однієї чи кількох незалежних змінних X_1, X_2, \dots, X_N на незалежну змінну Y . Для отримання прогнозу застосовується формула:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_NX_N,$$

де b_i — часткові коефіцієнти кореляції: $(b_i)^2$ має сенс частини дисперсії Y , що пояснюється фактором X_i .

Серед обмежень даного методу:

- погано працює при наявності кореляції між факторами і величиною, що прогнозується;
- заздалегідь має бути встановлено, що фактори впливають на величину, що прогнозується, а не навпаки;
- погано працює при відсутності кореляції між факторами.

Дана група методів може бути використана для довготривалих прогнозів, але стійкість до шуму у них низька. Крім того, в загальному випадку, регресія може бути нелінійною і потребувати підбору функцій, що описують залежності між факторами і величиною, що прогнозується.

Методи експертного оцінювання прогнозують значення величини за допомогою поєднання думок експертів, іх суджень і суб'єктивних оцінок правдоподібності цих суджень. Такі методи зазвичай застосовують у випадках [31], коли:

- відсутні статистичні дані величини, що прогнозується;
- дані наявні, застосовуються статистичні методи прогнозування, але результат уточнюють методом експертних оцінок;

- дані наявні, незалежно виконується прогноз статистичними методами та методами експертних оцінок, їх результати комбінуються.

До методів експертного оцінювання належать:

- а) метод Дельфі;
- б) метод аналогій;
- в) метод сценаріїв.

Зміст метода Дельфі [31] полягає в отриманні оцінок незалежних експертів та їх подальшому статистичному опрацюванні з метою виділення максимально правильного рішення.

Ідея методу аналогій полягає в припущення, що у двох проявів певного явища закладена спільна модель поведінки [31]. Дослідження показують, що даний метод може покращувати точність прогнозу.

Метод сценаріїв [31] полягає у генерації множини можливих сценаріїв, за якими можуть розвиватися події та змінюватись величини, що прогнозуються. Ці сценарії групуються за критерієм бажаності реалізації та генерується план дій на випадок реалізації кожного сценарію.

Особливості методів експертного оцінювання [31]:

- експертна оцінка може бути неконсистентна: в силу суб'єктивності думки та природи людського мислення, що лежить в основі методу, результат роботи методу може відрізнятись в одинакових експериментах;
- експертне рішення може бути спотворене корисливими мотивами;
- прогнозуючи певну величину, експерт може надавати занадто велику вагу попередньому значенню цієї величини і видавати консервативну оцінку, що призводить до системної помилки в його прогнозах.

Таким чином, методи експертного оцінювання пристосовані до довготривалих прогнозів, проте ключовим в даному методі є наявність експерта, а це не задовільняє раніше сформульований критерій простоти реалізації. Також організація прогнозу, налаштування методу — трудомісткий процес.

Методи на основі штучного інтелекту для прогнозування використовують знання про зв'язки, властивості та шаблони даних, отримані в процесі навчання.

Серед методів штучного інтелекту є такі методи прогнозування як:

- а) штучні нейронні мережі;
- б) метод опорних векторів;
- в) методи на основі дерев прийняття рішень.

Штучні нейронні мережі вирішують сьогодні багато задач, однією з яких є прогнозування [35]. Нейронні мережі, навчаючись на прикладах, фіксують наявні тонкі функціональні зв'язки між даними, навіть якщо ці зв'язки невідомі чи важкі для опису. Особливості нейронних мереж:

- нейронні мережі здатні узагальнювати отримані знання;
- нейронні мережі являються універсальним апроксиматором;
- нейронні мережі є нелінійними, що дозволяє вирішувати задачі прогнозування часових рядів нелінійних процесів;
- нейронні мережі добре працюють із даними, що містять шум.

Метод опорних векторів [36] полягає у переведенні вхідних векторів у простір вищої розмірності і пошуку в цьому просторі гіперплощини поділу з максимальним зазором між класами. Особливості методу опорних векторів:

- стійкі до проблеми перенавчання;
- погано працюють з даними, що містять шум;
- потребують підбору функції-ядра.

Ідея методів прогнозування на основі дерев прийняття рішень [37] полягає у генерації мінімальної ієрархії правил приналежності вхідного вектору до певного класу, але достатньої для того, щоб безпомилково класифікувати інші вектори з тієї ж проблемної області. Особливості таких методів:

- не потребують підготовки даних, попередньої нормалізації;
- стійкі до викидів у даних;
- потребують регулювання глибини з метою недопущення перенавчання.

Методи на основі штучного інтелекту можуть бути просто реалізовані, вони, в основному, легко параметризуються та стійкі до шумів. Крім того, дана група методів може швидко навчатись і давати довготривали прогнози.

Результати огляду груп методів зведені в таблиці 3.1. Отже, за встановленими критеріями для вирішення поставленої задачі прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу найкраще підходить група методів штучного інтелекту.

Таблиця 0.1 — Порівняльний аналіз груп методів прогнозування

Група методів Критерій	Методи аналізу часових рядів	Каузальні методи прогнозування	Методи експертного оцінювання	Методи штучного інтелекту
Простота параметризації	-		+	+
Швидкість навчання	+		-	+
Стійкість до шуму	+		+	+
Здатність узагальнювати	-	+	+	+
Довготривалий прогноз	-	+	+	+
Простота реалізації	+	+	-	+

3.3 Вибір методів прогнозування для вирішення поставленої задачі

Порівнюючи методи штучного інтелекту (таблиця 3.2), можна виділити метод на основі штучних нейронних мереж та метод на основі дерев прийняття рішення як такі, що найбільш підходять для вирішення поставленої задачі.

Таблиця 0.2 — Порівняльний аналіз методів прогнозування з групи методів штучного інтелекту

Критерій	Метод опорних векторів (SVM)	Метод штучних нейронних мереж (ANN)	Метод дерев прийняття рішень
Простота параметризації	-	+	+
Швидкість навчання	+	+	+
Стійкість до шуму	-	+	+
Здатність узагальнювати	+	+	+
Довготривалий прогноз	+	+	+
Простота реалізації	-	+	+

3.4 Висновки до розділу

У розділі було сформульовано критерії та проведено порівняльний аналіз методів прогнозування за цими критеріями з метою виділення найбільш підходящих для вирішення поставленої задачі прогнозування приступів нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу. Вибір методів було проведено в два етапи — відбір групи методів та вибір методів з відібраної групи.

У результаті першого етапу було відібрано групу методів прогнозування на основі штучного інтелекту як найбільш пристосовану до вирішення поставленої задачі.

У результаті другого етапу для подальшого дослідження було обрано метод прогнозування на основі нейронних мереж та метод прогнозування на основі дерев прийняття рішень як найбільш перспективні для вирішення поставленої задачі.

4 ВИДІЛЕННЯ КЛЮЧОВИХ ЗНАЧЕНЬ З ПОКАЗІВ CGM ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ НІЧНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ

В силу поставленої в підрозділі 1.3 задачі, для прогнозування НГ мають застосовуватися показання проб крові з пальця, а не дані CGM. Оскільки наявні клінічні дослідження містять переважно часові ряди показань CGM, було вирішено розробити методику, яка дозволить звести часовий ряд до декількох ключових замірів.

Методику виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу описано в даному розділі. Її було реалізовано у вигляді програмного забезпечення засобами мов програмування R та Python і застосовано до даних проекту DirecNet.

4.1 Методика виділення ключових значень з показів CGM

Як було зазначено в розділі 2, методи прогнозування гіпоглікемії базуються або на показаннях приладів CGM, або на показаннях проб крові з пальця. Опублікована в [38] методика дозволяє виділити ключові значення рівня глюкози в крові серед часового ряду показань CGM без додаткової інформації про пацієнтів, такої як час прийому їжі чи сна. Ці ключові значення можуть бути використані для прогнозування гіпоглікемії застосовуючи методи, що базуються на показаннях проб крові з пальця.

Методика складається із таких послідовних етапів:

а) виділення ключових значень глікемії до та після прийому їжі:

- 1) очищення даних;
- 2) розбиття часового ряду на окремі дні;

3) виділення усіх значень глікемії, які відповідають замірам перед прийомом їжі та максимального впливу їжі;

4) відбір ключових значень, що відповідають першому, найбільш значущому та останньому прийомам їжі (сніданок, обід та вечеря);

5) розрахунок швидкостей зміни глікемії на основі відібраних значень.

б) виділення мінімального значення глікемії вночі.

Очищення даних проводиться з метою відкидання із часового ряду показань, що з'явилися у зв'язку з некоректною роботою пристрою CGM. Мають бути відсіяні наступні показання:

а) показання пристрою, які нижче рівня 20 мг/децилітр (надто низькі, щоб бути реалістичними);

б) різкі скачки рівня глюкози (більше 20 мг/децилітр за 5 хв).

Розбиття часового ряду на окремі дні проводиться з метою виокремлення окремих часових інтервалів, в межах яких на етапі (4) можна визначити сніданок, обід і вечерю. Інтервалами дня вважається час від 06:00 ранку дня 1 до 06:00 ранку дня 2. Такий вибір інтервалу дня дозволяє ігнорувати скачок рівня глюкози о 05:00-06:00, пов'язаний з синдромом вранішньої зорі. Окрім того, на цьому етапі відбувається відсіювання всіх днів, дані про які неповні (відсутні заміри більше ніж 1 годину протягом дня або пристрій видає постійну величину рівня глюкози протягом більш ніж 1 години).

Виділення усіх значень глікемії, які відповідають замірам перед прийомом їжі та максимального впливу їжі, необхідне для виділення ключових значень. На даному етапі розраховуються всі локальні мініуми та максимуми протягом дня. Пари найближчих мініумів і максимумів відповідають прийому їжі чи коливанню в результаті стресу чи шуму. Значимими вважаються такі коливання, різниця між мініумом і максимумом яких більше 20 мг/децилітр і інтервал по часу більше 1 години (вважаємо, що вони спричинені прийомом їжі). Всі інші коливання відсіюються. Результат роботи даного етапу приведено на рисунку 4.1. Червоним точкам відповідають значення мініумів і максимумів, які залишаються для обробки на наступному етапі роботи методики.

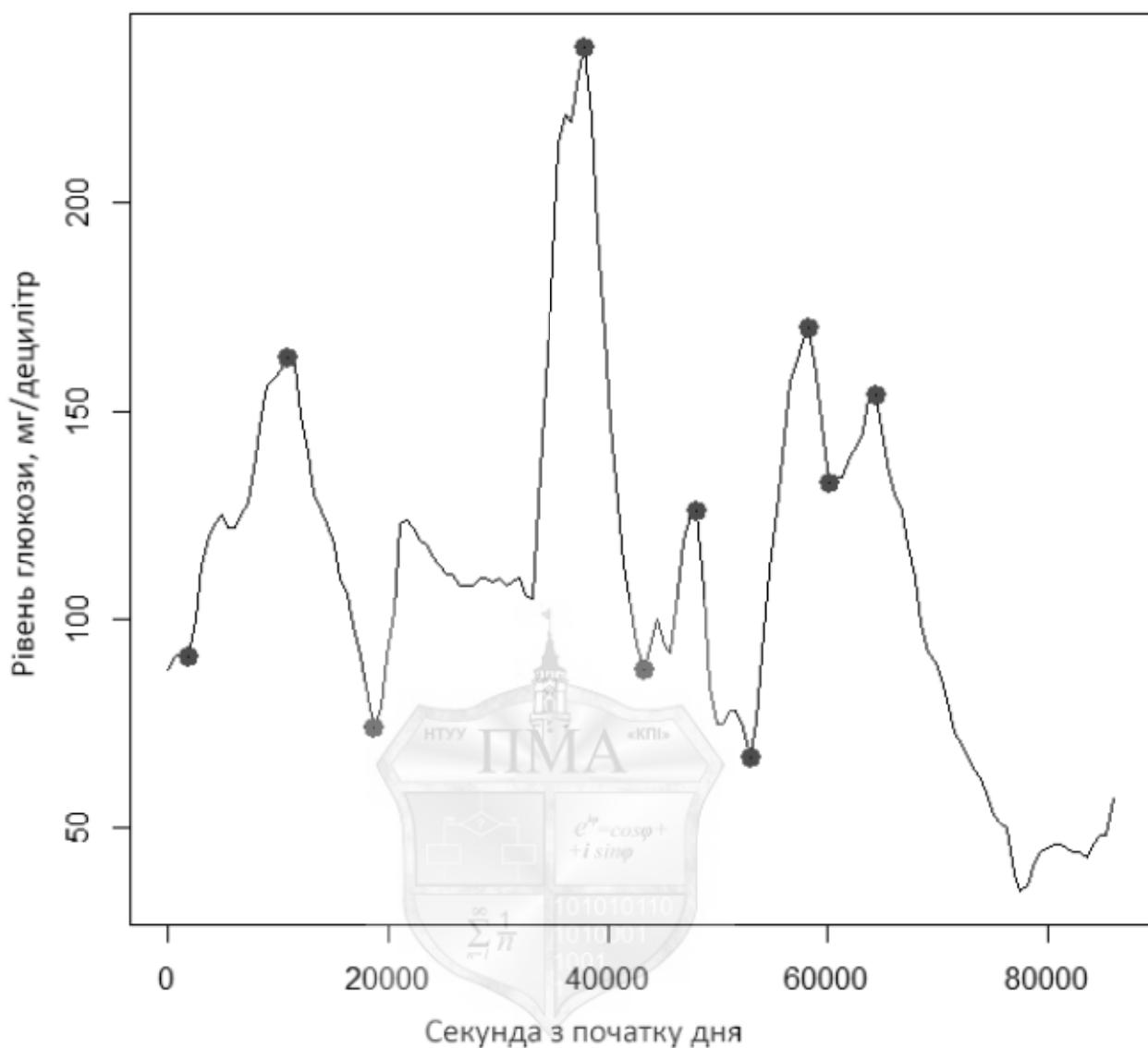


Рисунок 4.1 — Результат, отриманий після виділення усіх значень глікемії, які відповідають замірам перед прийомом їжі та максимального впливу їжі

Наступним етапом є відбір ключових значень, що відповідають першому, найбільш значущому та останньому прийомам їжі. Для цього з отриманих пар мінімальних і максимальних значень відбираються найперша пара за день (перший прийом їжі), найостанніша пара за день (останній прийом їжі) і з пар між ними така, де різниця рівня глюкози найбільша (найбільш значущий прийом їжі). Умовно ці три прийоми їжі можна позначити як сніданок, вечеря і обід відповідно. Результат роботи

даного етапу приведено на рисунку 4.2. Червоним точкам відповідають значення мінімумів і максимумів, які є ключовими.

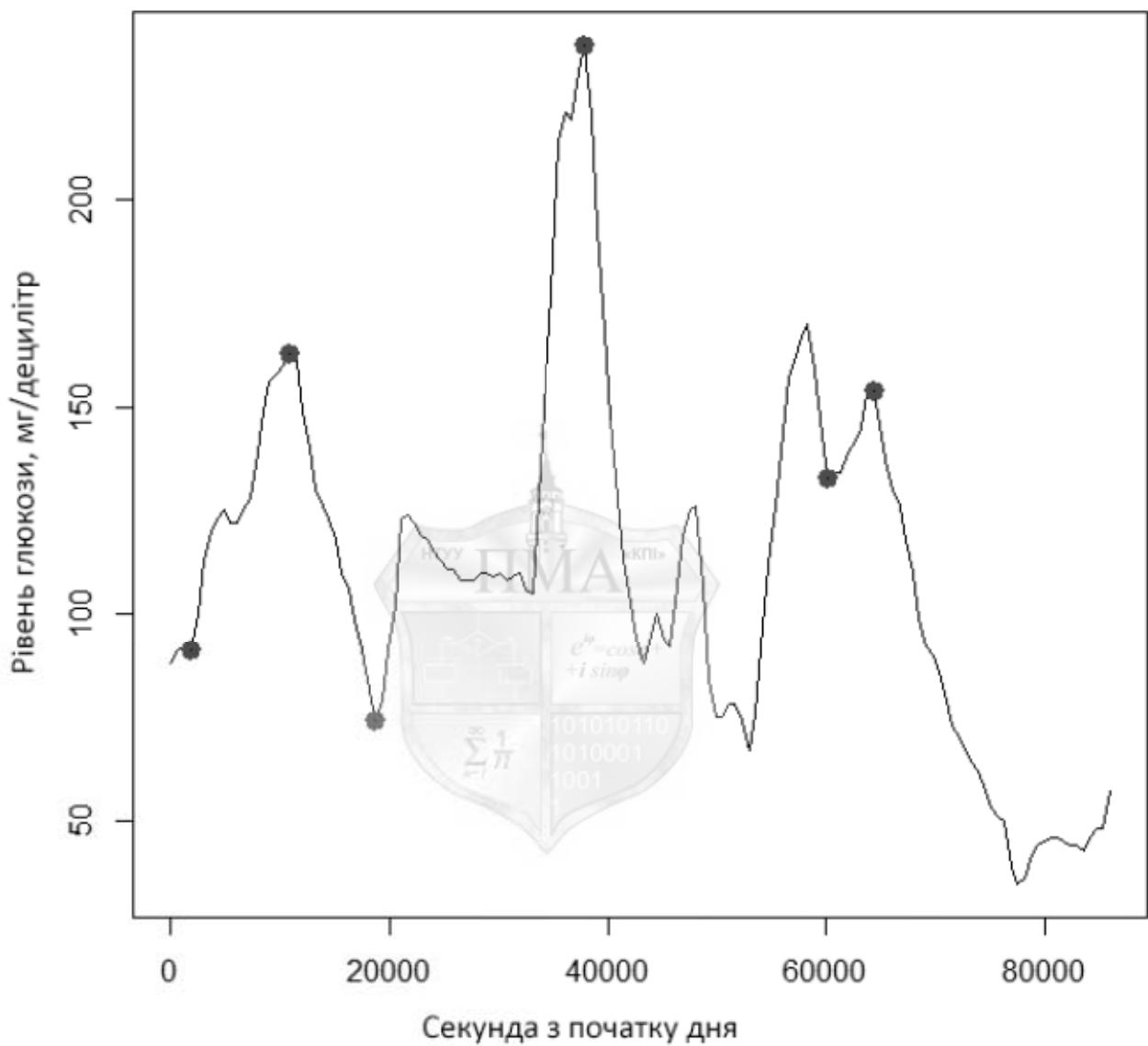


Рисунок 4.2 — Результат, отриманий після відбору ключових значень, що відповідають першому, найбільш значущому та останньому прийомам їжі

Розрахунок швидкостей зміни глікемії на основі відібраних значень відбувається використовуючи формулу кінцевої різниці між парами мінімальних і максимальних значень. Формула кінцевої різниці наступна:

$$V = \frac{Gl_{max} - Gl_{min}}{t_{max} - t_{min}},$$

де V — швидкість зміни рівня глюкози,

Gl_{min} — рівень глюкози перед прийомом їжі,

Gl_{max} — максимум рівня глюкози після прийому їжі,

t_{min} — час, коли заміряно мінімум,

t_{max} — час, коли заміряно максимум.

Результат розрахунку швидкостей росту глікемії для наведеного вище прикладу представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 — Розрахунок швидкостей зміни глікемії на основі відібраних значень

№ п/п	Gl_{min} , мг/децилітр	Gl_{max} , мг/децилітр	t_{min} , секунд	t_{max} , секунд	V , мг/децилітр /секунду
1	91	163	1821	10834	0,007988
2	74	237	18642	37857	0,008483
3	133	154	60078	64279	0,004999

Кінцевим етапом роботи методики є визначення нічного мінімуму рівня глюкози в крові. Ніччю вважається період від останнього прийому їжі поточного дня до першого прийому їжі наступного дня. Якщо мінімальне значення складає менше 70 мг/децилітр, то треба зафіксувати, що приступ гіпоглікемії мав місце.

Результат роботи методики для тестового дня наведено в таблиці 4.2 і на рисунку 4.3. Умовні позначення:

Gl_{noct} — мінімальне значення глікемії за ніч,

t_{noct} — час, коли було зафіксовано мінімальне значення глікемії за ніч,

Gl_{max}^i, Gl_{min}^i — i -тий мінімальний і максимальний заміри глюкози відповідно.

Таблиця 4.2 — Кінцевий результат роботи методики

№ п/п	Gl_{min} , мг/децилітр	Gl_{max} , мг/децилітр	V , мг/децилітр /секунду	Gl_{noct} , мг/децилітр	t_{noct} , секунд
1	91	163	0,007988	35 (гіпоглікемія)	77499
2	74	237	0,008483		
3	133	154	0,004999		

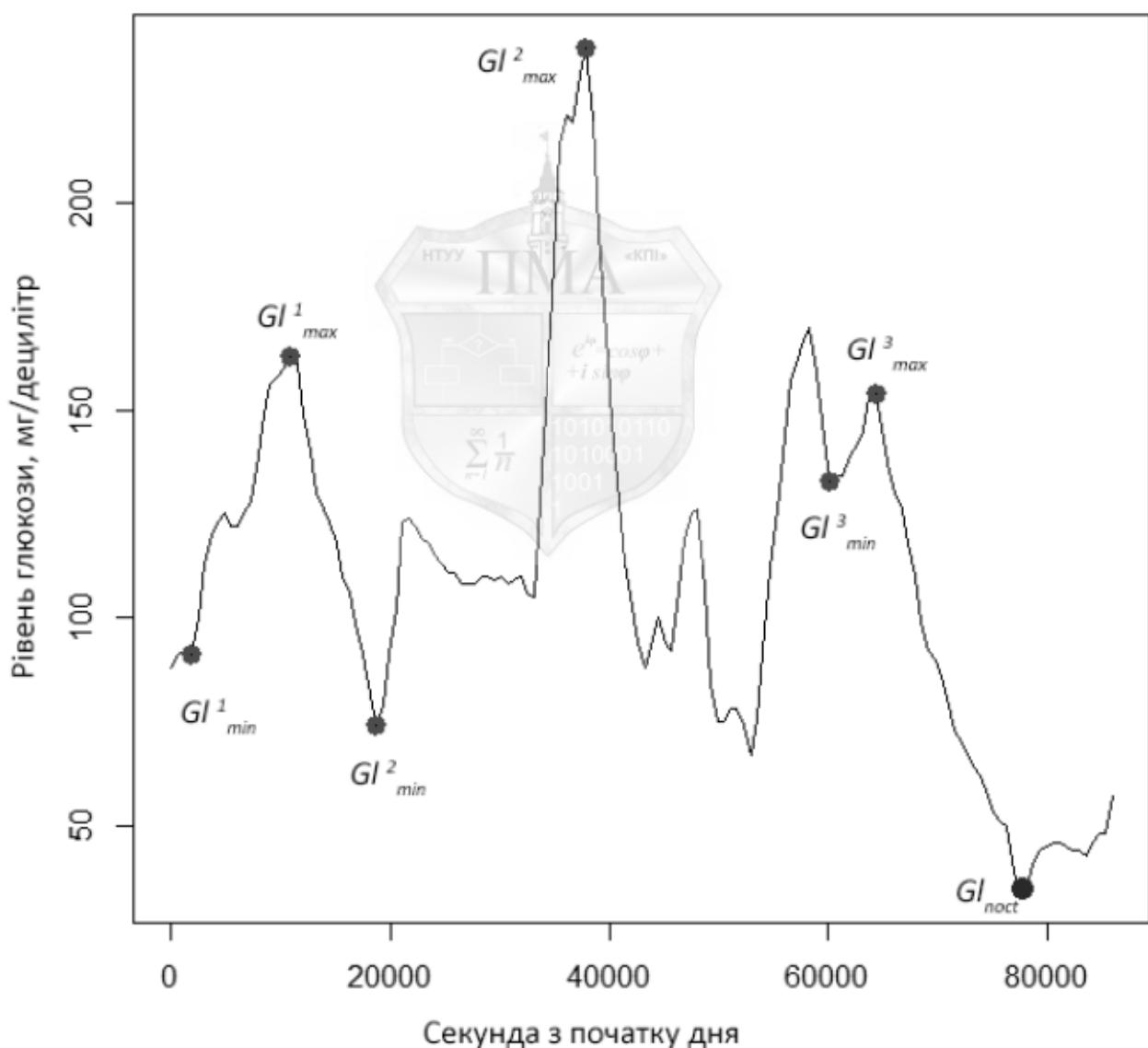


Рисунок 4.3 — Кінцевий результат роботи методики. Червоним позначено ключові значення глюкемії, синім — нічний мінімум глюкемії

4.2 Опис даних проекту DirecNet

Як дані для застосування методики використовувалися дані дослідження «A Pilot Study to Evaluate the Navigator Continuous Glucose Sensor in the Management of Type 1 Diabetes in Children» проекту DirecNet [39]. Ці дані було обрано через декілька причин:

- а) дослідження проводилося лише для пацієнтів, хворих на діабет 1-го типу;
- б) містить детальні демографічні дані стосовно кожного пацієнта;
- в) велика кількість знімків рівня глюкози в крові з пристройів CGM.

У даних дослідження міститься 798127 записів показань CGM, заміри відповідають 48 пацієнтам. Для кожного з пацієнтів наявні такі демографічні дані як:

- вік;
- стать;
- зріст;
- вага;
- дата початку захворювання;
- тривалість захворювання;
- схема лікування (ін'єкційна чи помпа, якщо ін'єкційна, то які препарати і в якому обсязі);
- рівень гемоглобіну HbA1C у хвого на початок дослідження.

Записи показань CGM для всіх пацієнтів знаходяться у файлі `tblFNavGlucose.csv`. Демографічні дані пацієнтів знаходяться у файлі `tblFEnrollment.csv`. Формати файлів наведено у таблицях 4.3 та 4.4 відповідно.

Таблиця 4.3 — Формат файлу з показаннями CGM (tblFNavGlucose.csv)

Назва поля	Опис
RecID	Номер запису
PtID	Ідентифікатор пацієнта
NavReadDt	Дата зчитування рівня глюкози
NavReadTm	Час зчитування рівня глюкози
Gl	Рівень глюкози

Таблиця 4.4 — Формат файлу з демографічними даними пацієнтів (tblFEnrollment.csv)

Назва поля	Опис	Мінімум	Максимум	Можливі значення
RecID	Номер запису			
PtID	Ідентифікатор пацієнта			
VisitDt	Дата запису на програму			
EligVer	Підходить для дослідження			1 => Так
Gender	Стать			M => Чоловік, F => Жінка
Ethnicity	Етнос			Hispanic or Latino, Not Hispanic or Latino, Unknown/not reported

Продовження таблиці 4.4.

Назва поля	Опис	Мінімум	Максимум	Можливі значення
Race	Raca			White, Black/African American, Asian, Native Hawaiian/Other Pacific Islander, American Indian/Alaskan Native, More than one race, Unknown/not reported
RaceDs	Суміш рас			
OnsetDt	Дата прийняття на облік в лікарні			
NPH	Застосуваний інсулін: NPH	<i>c^h-cosip +i sing</i>		1 => Застосувє
Lente	Застосуваний інсулін: Lente	<i>010001 001</i>		1 => Застосувє
UltraLente	Застосуваний інсулін: UltraLente			1 => Застосувє
Lantus	Застосуваний інсулін: Lantus			1 => Застосувє
Novolog	Застосуваний інсулін: Novolog			1 => Застосувє
Humalog	Застосуваний інсулін: Humalog			1 => Застосувє

Продовження таблиці 4.4.

Назва поля	Опис	Мінімум	Максимум	Можливі значення
Regular	Застосуваний інсулін: Regular			1 => Застосовує
InsOth	Застосуваний інсулін: Інший			1 => Застосовує
InsOthDs	Застосуваний інсулін: Опис іншого інсуліну			
DShot	Кількість ін'екцій в день	0		
FLenPump Use	Тривалість використання інсулінової помпи			6 mon -<1 yr, 1-<2 yrs, 2-<5 yrs, >=5 yrs
PumpType	Тип інсулінової помпи			Smart Pump, Regular Pump
InsCarbB	Відношення інсуліну до кількості вуглеводів під час сніданку: одиниць на грам вуглеводів	010001 1001		
InsCarbBN otUsed	Поле InsCarbB не використовується			1 => Так
InsCarbL	Відношення інсуліну до кількості вуглеводів під час ланчу: одиниць на грам вуглеводів			
InsCarbLN otUsed	Поле InsCarbL не використовується			1 => Так

Продовження таблиці 4.4.

Назва поля	Опис	Мінімум	Максимум	Можливі значення
InsCarbD	Відношення інсуліну до кількості вуглеводів під час обіду: одиниць на грам вуглеводів			
InsCarbDN otUsed	Поле InsCarbD не використовується			1 => Так
InsCarbBS	Відношення інсуліну до кількості вуглеводів перед сном: одиниць на грам вуглеводів			
InsCarbBS NotUsed	Поле InsCarbBS не використовується			1 => Так
UsualInsDo seB	Звичайна додаткова доза інсуліну під час сніданку	0		
UsualInsDo seL	Звичайна додаткова доза інсуліну під час ланчу	0		
UsualInsDo seD	Звичайна додаткова доза інсуліну під час обіду	0		
UsualInsDo seS	Звичайна додаткова доза інсуліну під час перекусу	0		

Продовження таблиці 4.4.

Назва поля	Опис	Мінімум	Максимум	Можливі значення
UsualInsDoseBS	Звичайна додаткова доза інсуліну перед сном	0		
AvgCorFact_mgdl	Середній показник корекції чутливості	10	500	
AvgCorFact_Abmgd1	Середній показник корекції чутливості	100	500	
AvgCorFact_NotUsed	Середній показник корекції чутливості не використовується			1 => Так
NumSevHypo	Кількість випадків втрачання свідомості за останні 6 місяців внаслідок гіпоглікемії			0, 1, 2, 3, >3
PriorCGM_Use	Prior continuous glucose monitor use			Так, Ні
CGMS	Раніше використовував CGMS			1 => Так
GWB	Раніше використовував GWB			1 => Так
CGMOther	Раніше використовував інший спосіб моніторингу глікемії			1 => Так
CGMOther_Ds	Опис іншого способу моніторингу глікемії			

Продовження таблиці 4.4.

Назва поля	Опис	Мінімум	Максимум	Можливі значення
EduCareGv r1	Опікун: Мама, тато, інший			Mother, Father, Other
EduCareGv r1a	Рівень освіти опікуна			<4, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, Associates, Bachelors, Masters, Professional
OthCareGvr	Інший опікун			Grandmother, Grandfather, Aunt, Uncle, Older Sibling
EduCareGv r2	Опікун: Мама, тато			Mother, Father
EduCareGv r2a	Рівень освіти опікуна	$e^{j\theta} \cos\varphi + i \sin\varphi$ $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2}$		<4, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, Associates, Bachelors, Masters, Professional
PEExamDt	День огляду			
Weight	Вага, кг	10	180	
Height	Зріст, см	30	210	
HbA1CDt	Дата тестування			
HbA1C	Показник HbA1C (DCA2000)	4	15	

4.3 Програмна реалізація методики

Методику, описану в підрозділі 4.1, було реалізовано у вигляді програмного забезпечення засобами мов програмування R і Python. Схему роботи програмного забезпечення наведено на рисунку 4.4. Модулі, з яких складається програмна реалізація методики, і їх опис наведено у таблиці 4.5. Вихідні тексти модулів наведено у додатку А.

Таблиця 4.5 — Модулі програмної реалізації методики виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу

Модуль	Опис
PatientSorter.py	Скрипт, який розділює таблицю tblFNavGlucose.xlsx даних дослідження [direcnet web link] по окремим пацієнтам і неперервним проміжкам записів CGM для цих пацієнтів, і зберігає окремі .xlsx файли з іменем, який має формат виду Patient#<Id>\Period_from_<DateStart>.xlsx, де Id — ідентифікатор пацієнта, DateStart — дата початку неперервного проміжку.
charts-generator.py	Скрипт, який будує графіки в файлах формату Patient#<Id>\Period_from_<DateStart>.xlsx, для того, щоб можна було легко переглянути коливання рівня глюкози в крові в програмі Microsoft Excel.
build-plot.r	Функції для побудови графіків по окремим дням з файлів виду Patient#<Id>\Period_from_<DateStart>.xlsx і збереження їх у форматі PNG.

Продовження таблиці 4.5.

Модуль	Опис
config.r	Налаштування шляхів і підключення необхідних бібліотек для коректної роботи модулів, написаних на R.
count-stats.r	Підрахунок статистики стосовно кількості днів замірів по кожному окремому пацієнту і сумарно.
create-csv.r	Функції, які застосовують методику виділення ключових значень CGM до окремих пацієнтів чи всіх одразу.
dataset-processing.r	Функції для виділення окремого дня з неперервного проміжку записів у файлах виду Patient#<Id>\Period_from_<DateStart>.xlsx, розрахунку відліку в секундах від початку дня, переліку всіх наявних папок з файлами пацієнтів та визначення нічного мінімуму.
filter-data-v2.r	Функції для виокремлення екстремумів серед часового ряду записів CGM та виділення ключових записів серед екстремумів.
main.r	Головний файл програми, який викликає функції з інших модулей з метою застосування методики виділення ключових значень CGM до даних, отриманих після обробки скриптом PatientSorter.py.



Рисунок 4.4 — Схема роботи програми, що реалізує методику виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу

4.4 Результати застосування методики

У результаті застосування методики було відібрано сумарно 1088 доби замірів 48 пацієнтів, які використовували пристрой CGM. До результаочого файлу було додано демографічні дані. Повний опис формату результаочого файлу наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 — Опис таблиці, отриманої в результаті застосування методики і додавання демографічних даних

Назва поля	Опис
PtId	Ідентифікатор пацієнта
DT_Fix	Дата дня
BMax_T1	Час заміру перед прийомом сніданку
BMax_G11	Значення глікемії перед прийомом сніданку
Max_T1	Час заміру на піку впливу їжі після сніданку
Max_G11	Значення глікемії на піку впливу їжі після сніданку
BMax_T2	Час заміру перед прийомом обіду
BMax_G12	Значення глікемії перед прийомом обіду
Max_T2	Час заміру на піку впливу їжі після обіду
Max_G12	Значення глікемії на піку впливу їжі після обіду
BMax_T3	Час заміру перед прийомом вечери
BMax_G13	Значення глікемії перед прийомом вечери
Max_T3	Час заміру на піку впливу їжі після вечери
Max_G13	Значення глікемії на піку впливу їжі після вечери
TheLastBeforeBed	Значення глікемії за 8 годин до першого прийому їжі наступного дня (вважаємо, що це замір перед сном)
NoctMin_T	Час мінімального значення вночі
NoctMin_G1	Рівень мінімального значення глюкози вночі

Продовження таблиці 4.6.

Назва поля	Опис
Hypoglycemia	Чи спостерігалася гіпоглікемія в цю ніч
Ill_years	Тривалість захворювання в роках
Age	Вік
Gender	Стать
Height	Зріст, см
Weight	Вага, кг
InsMod	Схема лікування (ін'єкції чи помпа)
V1	Швидкість зміни глікемії після сніданку
V2	Швидкість зміни глікемії після обіду
V3	Швидкість зміни глікемії після вечері
HbA1C	Рівень гемоглобіну HbA1C на момент прийому в програму
BMI	Індекс маси тіла

Файл з даними в цьому форматі у подальшому використовується для тестування та навчання моделей прогнозування нічної гіпоглікемії.

На основі отриманих даних було побудовано гістограми, які кажуть про розподіл пацієнтів у вибірці (рисунки 4.5-4.12) та відносну частоту випадків гіпоглікемії в залежності від різних факторів (рисунки 4.13-4.20). Засобами математичного пакету STATISTICA побудовано матрицю кореляції числових атрибутів (рисунки 4.21 і 4.22). З рисунка 4.22 можна зробити висновок, що найбільш значимий вплив на нічний рівень глюкози має останній замір глюкози перед сном.

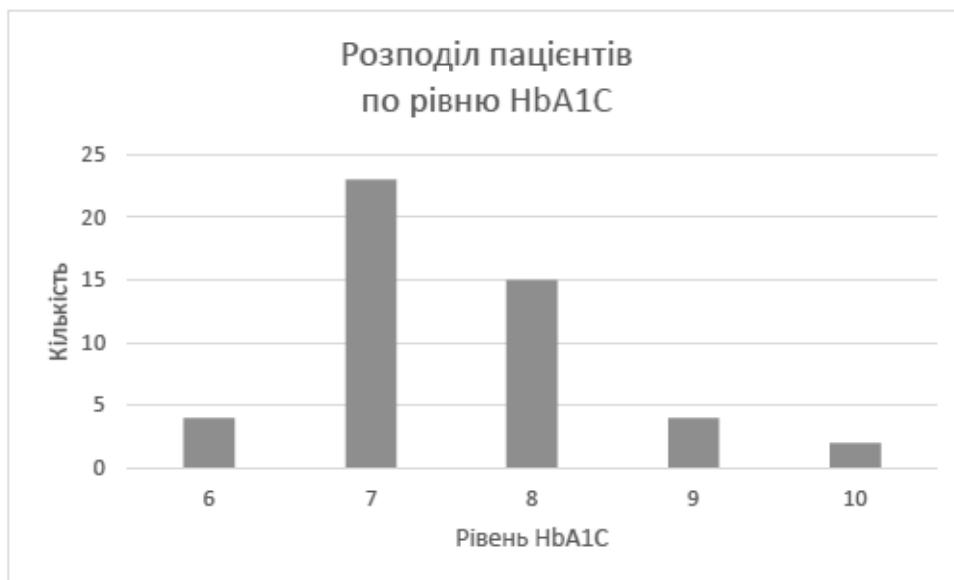


Рисунок 4.5 — Розподіл пацієнтів по рівню HbA1C

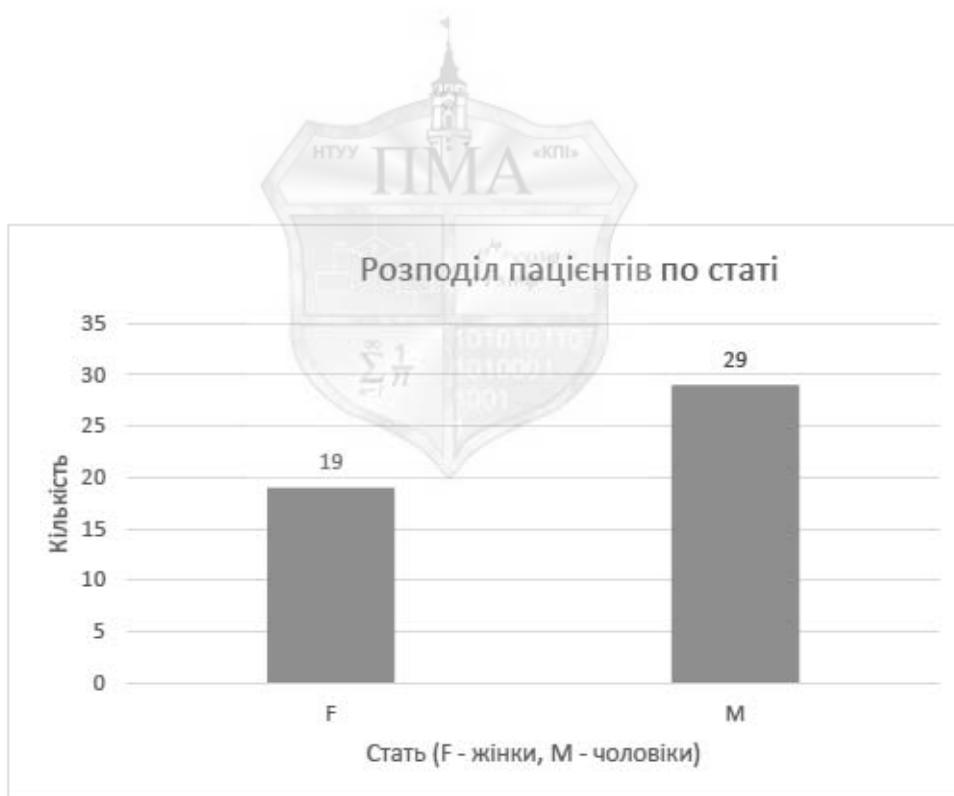


Рисунок 4.6 — Розподіл пацієнтів по статі

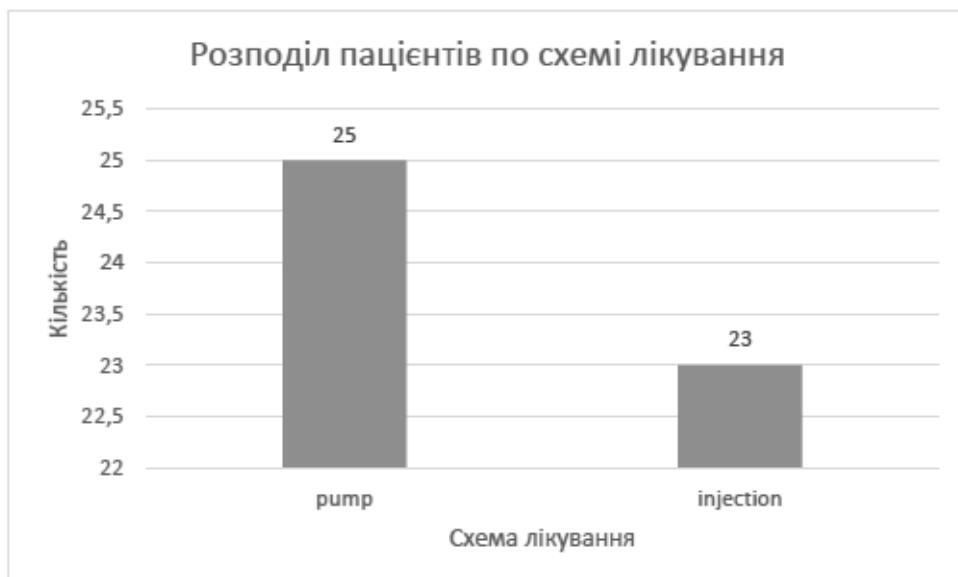


Рисунок 4.7 — Розподіл пацієнтів по схемі лікування



Рисунок 4.8 — Розподіл пацієнтів по віку



Рисунок 4.9 — Розподіл пацієнтів по зросту

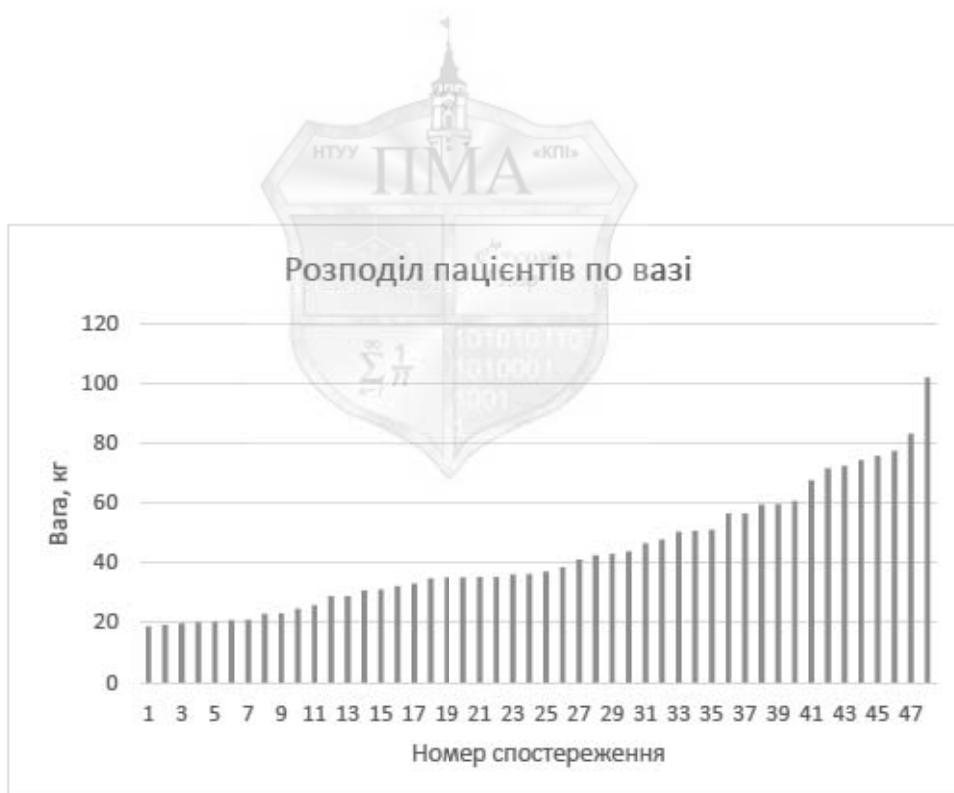


Рисунок 4.10 — Розподіл пацієнтів по вазі



Рисунок 4.11 — Розподіл пацієнтів по індексу маси тіла



Рисунок 4.12 — Розподіл пацієнтів по тривалості захворювання



Рисунок 4.13 — Розподіл випадків гіпоглікемії по рівню HbA1C

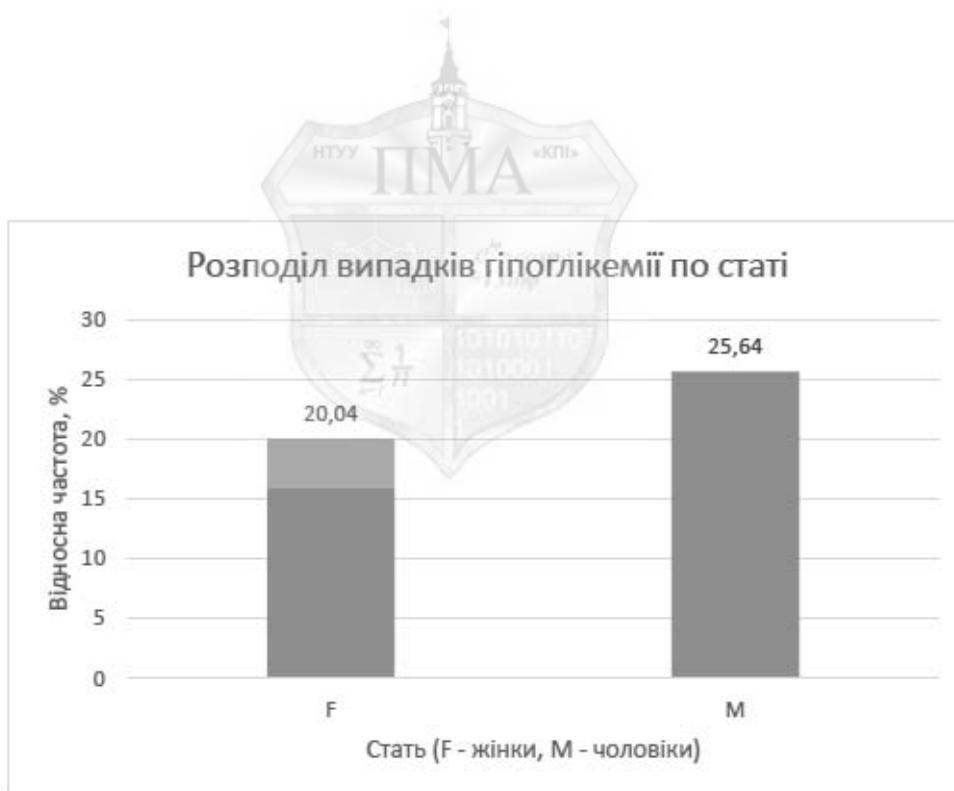


Рисунок 4.14 — Розподіл випадків гіпоглікемії по статі

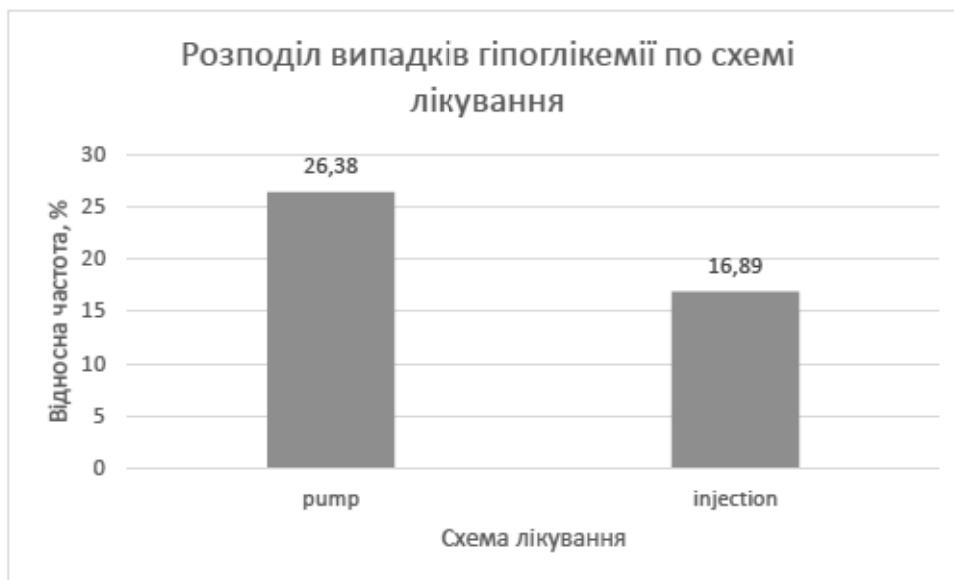


Рисунок 4.15 — Розподіл випадків гіпоглікемії по схемі лікування

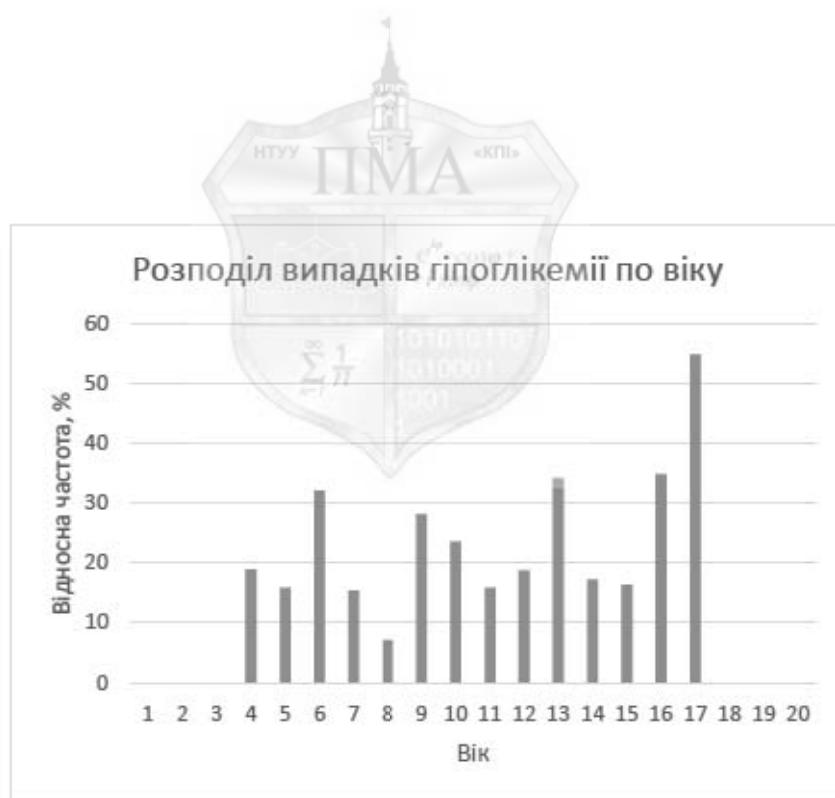


Рисунок 4.16 — Розподіл випадків гіпоглікемії по віку

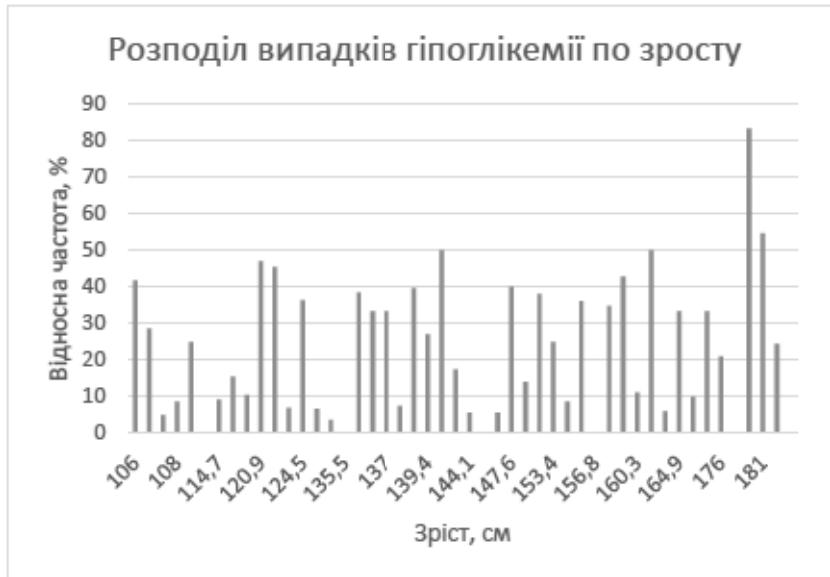


Рисунок 4.17 — Розподіл випадків гіпоглікемії по зросту

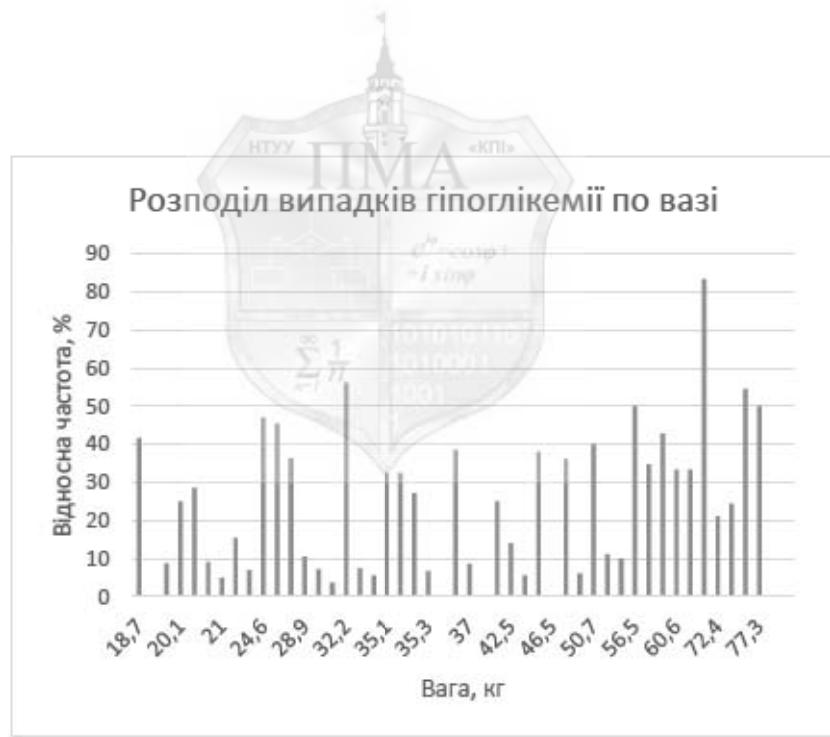


Рисунок 4.18 — Розподіл випадків гіпоглікемії по вазі



Рисунок 4.19 — Розподіл випадків гіпоглікемії по індексу маси тіла

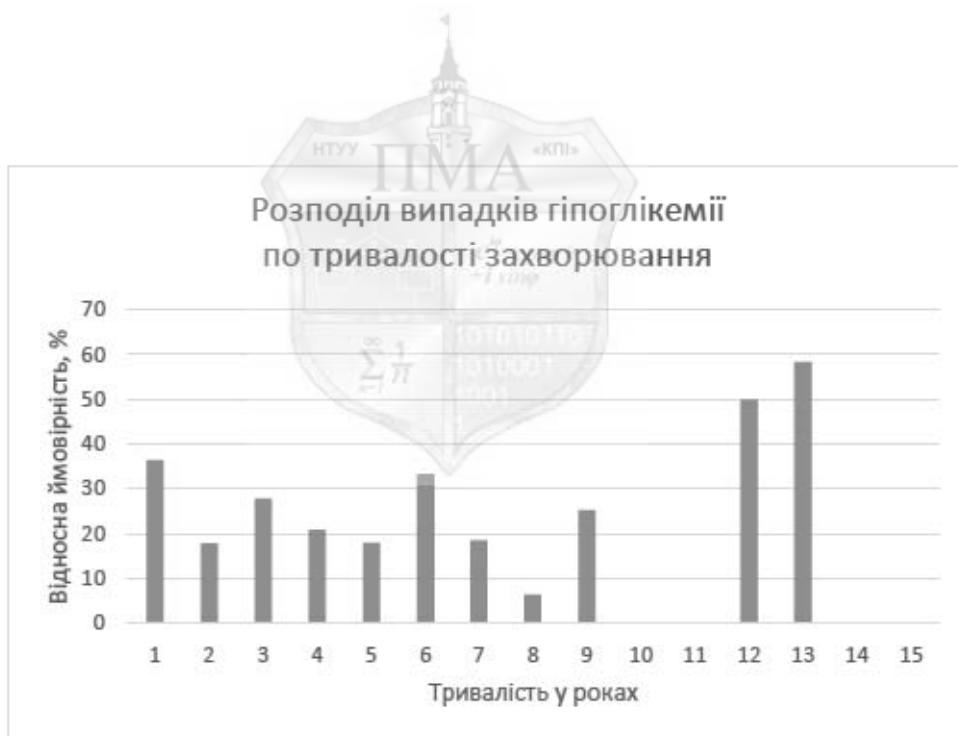


Рисунок 4.20 — Розподіл випадків гіпоглікемії по тривалості захворювання

Variable	Correlations (all.stats) Casewise deletion of MD N=1088										
	BMax_T1	BMax_GI1	Max_T1	Max_GI1	BMax_T2	BMax_GI2	Max_T2	Max_GI2	BMax_T3	BMax_GI3	Max_T3
BMax_T1	1,00	-0,13	0,74	-0,10	0,33	-0,03	0,31	-0,06	0,11	0,05	0,03
BMax_GI1	-0,13	1,00	-0,18	0,41	-0,06	0,22	-0,04	0,16	-0,06	0,13	-0,03
Max_T1	0,74	-0,18	1,00	0,09	0,48	0,08	0,42	-0,10	0,14	0,05	0,03
Max_GI1	-0,10	0,41	0,09	1,00	0,15	0,27	0,12	0,24	-0,02	0,23	-0,09
BMax_T2	0,33	-0,06	0,48	0,15	1,00	-0,10	0,88	-0,16	0,38	0,11	0,20
BMax_GI2	0,03	0,22	0,08	0,27	-0,10	1,00	-0,13	0,46	-0,09	0,21	-0,07
Max_T2	0,31	-0,04	0,42	0,12	0,88	-0,13	1,00	0,00	0,48	0,21	0,27
Max_GI2	-0,06	0,15	-0,10	0,24	-0,16	0,46	0,00	1,00	0,18	0,42	0,05
BMax_T3	0,11	-0,06	0,14	-0,02	0,38	-0,09	0,48	0,18	1,00	0,07	0,68
BMax_GI3	0,06	0,13	0,05	0,23	0,11	0,21	0,21	0,42	0,07	1,00	-0,16
Max_T3	0,03	-0,03	0,03	-0,09	0,20	-0,07	0,27	0,05	0,68	-0,16	1,00
Max_GI3	-0,01	0,15	-0,04	0,26	-0,10	0,26	-0,08	0,31	-0,34	0,48	-0,15
III_years	0,00	-0,08	0,01	-0,13	-0,09	-0,02	-0,06	-0,04	0,01	-0,11	0,01
Age	0,03	-0,06	0,12	-0,09	-0,00	0,03	-0,00	-0,11	-0,01	-0,06	-0,06
Height	0,01	-0,05	0,11	-0,11	-0,02	0,03	-0,02	-0,13	-0,01	-0,09	-0,04
Weight	-0,01	-0,06	0,10	-0,13	-0,02	0,03	-0,03	-0,13	-0,02	-0,08	-0,05
V1	0,13	-0,28	-0,12	0,24	-0,03	-0,06	-0,02	0,11	0,02	0,07	-0,02
V2	-0,00	-0,03	-0,04	0,07	0,11	-0,21	-0,12	0,17	0,05	0,01	-0,01
V3	0,05	-0,01	0,06	0,17	0,05	0,07	0,03	0,13	0,00	-0,03	-0,35
HbA1C	-0,00	0,16	-0,03	0,21	-0,05	0,10	-0,03	0,22	-0,07	0,21	-0,01
BMI	-0,01	-0,09	0,08	-0,13	-0,03	0,01	-0,04	-0,12	-0,03	-0,06	-0,07
TheLastBeforeBed	0,03	0,11	0,03	0,19	0,02	0,22	0,07	0,29	-0,00	0,41	0,15
NoctMin_T	-0,06	0,04	-0,06	-0,05	0,02	-0,02	0,04	-0,00	0,17	-0,10	0,30
NoctMin_GI	-0,03	0,21	-0,05	0,18	-0,00	0,21	0,01	0,21	0,03	0,18	0,22

Рисунок 4.21 — Матриця кореляції числових атрибутів. Частина 1 з 2

Variable	Max_GI3	III_years	Age	Height	Weight	V1	V2	V3	HbA1C	BMI	TheLastBeforeBed	NoctMin_T	NoctMin_GI
	-0,01	0,00	0,03	0,01	-0,01	0,13	-0,00	0,05	-0,00	-0,01	0,03	-0,06	-0,03
BMax_T1	0,15	-0,08	-0,06	-0,05	-0,06	0,28	-0,03	-0,01	0,16	-0,09	0,11	0,04	0,21
BMax_GI1	-0,04	0,01	0,12	0,11	0,10	-0,12	-0,04	0,06	-0,03	0,08	0,03	-0,06	-0,05
Max_T1	0,26	-0,13	-0,09	-0,11	-0,13	0,24	0,07	0,17	0,21	-0,13	0,19	-0,05	0,18
Max_GI1	-0,10	-0,09	-0,00	-0,02	-0,02	-0,03	0,11	0,05	-0,05	-0,03	0,02	0,02	-0,00
BMax_T2	0,26	-0,02	0,03	0,03	0,03	-0,06	-0,21	0,07	0,10	0,01	0,22	-0,02	0,21
Max_T2	-0,08	-0,06	-0,00	-0,02	-0,03	-0,02	-0,12	0,03	-0,03	-0,04	0,07	0,04	0,01
Max_GI2	0,31	-0,04	-0,11	-0,13	-0,13	0,11	0,17	0,13	0,22	-0,12	0,29	-0,00	0,21
BMax_T3	-0,34	0,01	-0,01	-0,01	-0,02	0,02	0,06	0,00	-0,07	-0,03	-0,00	0,17	0,03
BMax_GI3	0,48	-0,11	-0,06	-0,09	-0,08	0,07	0,01	-0,03	0,21	-0,06	0,41	-0,10	0,18
Max_T3	-0,15	0,01	-0,06	-0,04	-0,05	-0,02	-0,01	-0,35	-0,01	-0,07	0,15	0,30	0,22
Max_GI3	1,00	-0,16	-0,13	-0,18	-0,18	0,11	0,04	0,32	0,28	-0,14	0,74	-0,06	0,38
III_years	-0,16	1,00	0,27	0,26	0,25	-0,08	-0,08	-0,08	-0,04	0,17	-0,10	0,03	-0,09
Age	-0,13	0,27	1,00	0,95	0,89	-0,07	-0,07	-0,05	-0,18	0,63	-0,13	0,02	-0,09
Height	-0,18	0,26	0,96	1,00	0,94	-0,09	-0,08	-0,09	-0,20	0,63	-0,16	0,01	-0,09
Weight	-0,18	0,25	0,89	0,94	1,00	-0,10	-0,09	-0,07	-0,17	0,84	-0,17	0,02	-0,13
V1	0,11	-0,08	-0,07	-0,09	-0,10	1,00	0,10	0,13	0,06	-0,09	0,08	-0,05	0,02
V2	0,04	-0,08	-0,07	-0,08	-0,09	0,10	1,00	0,12	0,10	-0,09	-0,00	-0,03	0,03
V3	0,32	-0,08	-0,05	-0,09	-0,07	0,13	0,12	1,00	0,03	-0,05	0,19	-0,09	-0,01
HbA1C	0,28	-0,04	-0,18	-0,20	-0,17	0,06	0,10	0,03	1,00	-0,07	0,25	0,02	0,29
BMI	-0,14	0,17	0,63	0,63	0,84	-0,09	-0,09	-0,05	-0,07	1,00	-0,16	0,03	-0,16
TheLastBeforeBed	0,74	-0,10	-0,13	-0,16	-0,17	0,08	-0,00	0,19	0,25	-0,16	1,00	-0,04	0,44
NoctMin_T	-0,06	0,03	0,02	0,01	0,02	-0,05	-0,03	-0,09	0,02	0,03	-0,04	1,00	0,11
NoctMin_GI	0,38	-0,09	-0,09	-0,09	-0,13	0,02	0,03	-0,01	0,29	-0,16	0,44	0,11	1,00

Рисунок 4.22 — Матриця кореляції числових атрибутів. Частина 2 з 2

4.5 Висновки до розділу

В рамках дослідження було розроблено методику виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу і затосовано до даних дослідження «A Pilot Study to Evaluate the Navigator Continuous Glucose Sensor in the Management of Type 1 Diabetes in Children» проекту DirecNet.

Розроблена методика дозволяє отримати ключові значення рівнів глюкози в крові з часового ряду показів CGM, коли невідомо точний час прийому їжі чи сна пацієнта, тобто звести дані CGM до випадку, коли хворий міряє рівень глюкози за допомогою взяття проб крові з пальця. Важливою перевагою методики є те, що вона може бути автоматизована.

Програмна реалізація методики була створена засобами мови програмування R та Python. На вхід програми подається файл з показами рівня глюкози в крові, які знімав пристрій CGM та файл з демографічними даними. В результаті роботи програми створюється новий файл з даними, які відібрані відповідно до описаної методики.

З матриці кореляції числових атрибутів (рисунки 4.21 та 4.22) виявлено, що найбільш значимий вплив на нічний рівень глюкози має, насамперед, останній замір глюкози перед сном.

Отримані за допомогою методики дані у подальшому використовуються для прогнозування нічної гіпоглікемії методами штучного інтелекту.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі одержано такі нові теоретичні та практичні результати:

- а) на основі аналізу проблемної області було поставлено задачу розроблення математичних методів прогнозування нічної гіпоглікемії на основі декількох замірів рівня глюкози в крові хворого, його демографічних даних та особливостей його лікування і визначено обмеження на ці методи;
- б) проведено аналіз існуючих методів прогнозування і визначено формальні критерії розв'язання поставленої в підрозділі 1.3 задачі. Відповідно до визначених критеріїв, в якості методів прогнозування обрано методи штучного інтелекту (машинного навчання);
- в) запропоновано методику, за допомогою якої можна відібрати ключові значення рівня глюкози в крові з показів CGM без наявної додаткової інформації щодо схеми лікування та часу прийомів їжі, що дозволяє звести покази CGM до випадку, коли хворий міряє рівень глюкози за допомогою проб крові з пальця;
- г) програмно реалізовано методику виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу;
- д) розроблену методику застосовано до даних проекту DirecNet, які у подальшому використовуються під час розробки методів прогнозування нічної гіпоглікемії для порівняння результатів роботи методів;
- е) оцінено розподіл пацієнтів у вибірці даних проекту DirecNet, відповідно до значень кожного з атрибутив;
- ж) проведено кореляційний аналіз демографічних і фізіологічних факторів. Виявлено, що найбільше на показник того, чи відбудеться приступ нічної гіпоглікемії, впливає значення глюкози перед сном.

У подальшому методику виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу може бути розширено за рахунок автоматизації виділення значення останнього заміру рівня глюкози перед сном.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. American Diabetes Association [Електронний ресурс] : [Веб-сайт] / [American Diabetes Association]. — Електронні дані. — [Alexandria], 1995-2016. — Режим доступу: <http://www.diabetes.org/> (дата звернення 08.06.2016). — Назва з екрану.
2. Harvard T.H. Chan School of Public Health [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні дані. — [Boston], 2016. — Режим доступу: <https://www.hsph.harvard.edu> (дата звернення 08.06.2016). — Назва з екрану.
3. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. — 7 ed. — Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. — 144 p.
4. Hirsch Irl B. Type 1 Diabetes Mellitus and the Use of Flexible Insulin Regimens / Irl B. Hirsch // American Family Physician. — Seattle, Washington : University of Washington School of Medicine, 1999. — Vol. 60, № 8. — P. 2343-2352.
5. WebMD : Diabetes Health Center : Types of Insulin for Diabetes Treatment [Електронний ресурс] : [Стаття]. — Електронні дані. — 2015. — Режим доступу: <http://www.webmd.com/diabetes/guide/diabetes-types-insulin> (дата звернення 08.06.2016). — Назва з екрану.
6. Advanced Insulin Management: Using Insulin-to-Carb Ratios and Correction Factors [Електронний ресурс]: [Стаття] / eatright.org. Academy of Nutrition and Dietetics. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://www.wcu.edu/WebFiles/PDFs/6403AdvancedInsulinManagementFinal.pdf> (дата звернення 08.06.2016) . — Назва з екрану.
7. NIH National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases : Hypoglycemia [Електронний ресурс] : [Стаття] / [The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases]. — Електронні дані. — [Bethesda], 2008. — Режим доступу: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/diabetes/hypoglycemia>

topics/Diabetes/hypoglycemia/Pages/index.aspx (дата звернення 08.06.2016). — Назва з екрану.

8. Shafiee G. The importance of hypoglycemia in diabetic patients / G. Shafiee, M. MohajeriTehrani, M. Pajouhi, B. Larijani // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. — 2012. — Vol. 11, № 8. — P. 1-7.
9. Cryer P. The barrier of hypoglycemia in diabetes // Diabetes. — 2008. — Vol. 57, № 12. — P. 3169-3176.
10. Майоров А.Ю. Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете / А.Ю. Майоров, О.Г. Мельникова // Сахарный диабет. — 2010. — №3. — С. 46-50.
11. Kuenen J. HbA1c results in relation to familiar every-day measurements-the near future / J. Kuenen, R. Borg and ADAG Study Group // Diabetes Voice. — Belgica, 2009. — Vol. 54, № 1. — P. 33-36.
12. Tkachenko P. Prediction of Nocturnal Hypoglycemia by an aggregation of previously known prediction approaches: Proof of concept for clinical application / P. Tkachenko, G. Kriukova, M. Aleksandrova, O. Chertov, E. Renard, S. Pereverzyev [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ricam.oeaw.ac.at/files/reports/16/rep16-06.pdf>
13. Buckingham B. Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension / B. Buckingham, H.P. Chase, E. Dassau, E. Cobry, P. Clinton, V. Gage, K. Caswell, J. Wilkinson, F. Cameron, H. Lee, B.W. Bequette // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33 (5). — P. 1013-1017.
14. Welch G. An introduction to the kalman filter / G. Welch, G. Bishop // Proceedings of the Siggraph Course. — Los Angeles, 2001. — 81 p.
15. Williamson G. Digital Signal Processing Handbook / G. A. Williamson, Ed. Vijay K. Madisetti and Douglas B. Williams. — Boca Raton: CRC Press LLC, 1999. — 21 p.
16. Robertson G. Blood glucose prediction using artificial neural networks trained with the AIDA diabetes simulator: a proof-of-concept pilot study / G. Robertson, E.D.

Lehmann, W. Sandham and D. Hamilton // Journal of Electrical and Computer Engineering. — 2011. — P. 2-14.

17. Georgia E. A glucose model based on support vector regression for the prediction of hypoglycemic events under free-living conditions / E.I. Georgia, V.C. Protopappas, D. Ardigo, D. Polyzos and D.I. Fotiadis // Diabetes technology & therapeutics. — 2013. — Vol. 15 (8). — P. 634-643.

18. Plis K. A machine learning approach to predicting blood glucose levels for diabetes management / K. Plis, R. Bunescu, C. Marling, J. Shubrook & F. Schwartz // Modern Artificial Intelligence for Health Analytics. Papers from the AAAI-14. — 2014. — P. 35-39.

19. Stage, Forecasting, and Using ARIMA Procedure Statements. The ARIMA Procedure [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.okstate.edu/sas/v8/saspdf/ets/chap7.pdf>

20. San P. P. A novel extreme learning machine for hypoglycemia detection / P.P. San, S.H. Ling, N.N. Soe, H.T. Nguyen // In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 36th Annual International Conference of the IEEE. — 2014. — P. 302-305.

21. Kutner M. Applied linear statistical models / Michael H. Kutner ... [et al.]. — 5th ed. — Irwin: McGraw-Hill, 1996. — 1415 p.

22. Ross T. Applied linear statistical models / Timothy J. Ross. — 3rd ed. — Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2010. — 585 p.

23. Whincup G. Prediction and management of nocturnal hypoglycaemia in diabetes / G. Whincup, R. Milner // Archives of Disease in Childhood. — 1987. — Vol. 62 (4). — P. 333-337.

24. Davies A. Prediction and management of nocturnal hypoglycaemia in diabetes // Archives of Disease in Childhood. — 1987. — Vol. 62 (10). — P. 1085.

25. Cavan D. Use of the {DIAS} model to predict unrecognised hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes / D. Cavan, R. Hovorka, O. Hejlesen, S. Andreassen, P. SnkSEN // Computer Methods and Programs in Biomedicine. — 1987. — Vol. 50 (3). — P. 241-246.

26. HypoMon for detection of hypoglycaemia in diabetics [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/BB580B674729F620CA2575AD0080F351/\\$File/HypoMon%20for%20detection%20of%20hypoglycaemia%20in%20diabetics.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/BB580B674729F620CA2575AD0080F351/$File/HypoMon%20for%20detection%20of%20hypoglycaemia%20in%20diabetics.pdf)
27. Бокс Дж. Анализ временных рядов. Прогноз и управление / Дж. Бокс, Г. Дженкинс. — М. : Мир, 1974. — Т. 1. — 406 с.; М. : Мир, 1974. — Т. 2. — 194 с.
28. Грешилов А. А. Математические методы построения прогнозов. / А. А. Грешилов, В. А. Стакун, А. А. Стакун. — М. : Радио и связь, 1997. — 112 с.
29. Kalman R. E. A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems / R. E. Kalman // Transactions of the ASME – Journal of Basic Engineering. — 1960. — Vol. 82, Series D. — P. 35-45.
30. Gardner E. S. Exponential smoothing: The state of the art / E. S. Gardner // Journal of Forecasting. — 1985. — Vol. 4, Issue 1. — P. 1-28.
31. Hyndman R. J. Forecasting: principles and practice / R. J. Hyndman, G. Athanasopoulos. — Otexts, 2013. — 292 p.
32. Солонина А. И. Основы цифровой обработки сигналов: курс лекций. — 2-е. / А. И. Солонина, Д. А. Улахович, С. М. Арбузов, Е. Б. Соловьева. — СПб : БХВ-Петербург, 2005. — 765 с.
33. Nahmias S. Production and Operations Analysis / S. Nahmias. — New York: McGraw-Hill/Irwin, 2009. — 789 p.
34. Armstrong J. S. Illusions in Regression Analysis / J. S. Armstrong // International Journal of Forecasting. — 2012. — Vol. 28, № 3. — P. 689.
35. Guoqiang Z. Forecasting with artificial neural networks: The state of the art / Z. Guoqiang, B. E. Patuwo, Y. Hu. Michael // International journal of forecasting. — 1998. — Vol. 14, № 1. — P. 35-62.
36. Lijuan C. Support vector machines experts for time series forecasting / C. Lijuan // Neurocomputing. — 2003. — Vol. 51. — P. 321-339.

37. Breiman L. B. Classification and regression trees / L. B. Breiman, J. H. Friedman, R. A. Olshen, C. J. Stone. — Monterey, CA: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software, 1984. — 368 p.
38. Чертов О. Виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу / О.Р. Чертов, С.Ю. Сахаров, Д.В. Юрченко // Системний аналіз та інформаційні технології : матеріали 18-ї Міжнародної науково-технічної конференції SAIT 2016. — К.: УНК «ІПСА» НТУУ «КПІ», 2016. — С. 176-177.
39. A Pilot Study to Evaluate the Navigator Continuous Glucose Sensor in the Management of Type 1 Diabetes in Children // Diabetes Research in Children Network (DirecNet) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://direcnet.jaeb.org/Studies.aspx?RecID=166>



НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КІЇВСЬКИЙ ПОЛТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»
Факультет прикладної математики
Кафедра прикладної математики

«На правах рукопису»

УДК 519.2:616.379-008.64

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

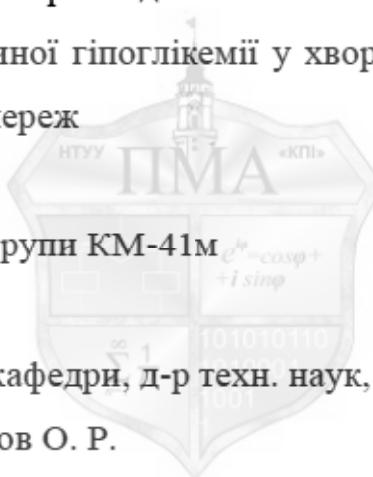
_____ О. Р. Чертов

«____» _____ 2016 р.

Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра

зі спеціальності 8.04030101 «Прикладна математика»

на тему: Прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу. Метод із застосуванням нейронних мереж



Виконав: студент II курсу, групи КМ-41м

Сахаров Сергій Юрійович

Науковий керівник

зав. кафедри, д-р техн. наук, доцент

Чертов О. Р.

Консультант із

старший викладач Мальчиков В. В.

нормоконтролю

Рецензент

професор, д-р техн. наук, проф.

Кулаков Ю. О.

Засвідчую, що в цій магістерській
дисертації немає запозичень із праць інших
авторів без відповідних посилань.
Студент _____

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут»

Факультет прикладної математики

Кафедра прикладної математики

Рівень вищої освіти — другий (магістерський)

Спеціальність 8.04030101 «Прикладна математика»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ О. Р. Чертов

«___» _____ 2016 р.

**ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту**

Сахарову Сергію Юрійовичу

1. Тема дисертації: «Прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу. Метод із застосуванням нейронних мереж»,
науковий керівник дисертації Чертов Олег Романович, д-р техн. наук, доцент,
 затверджені наказом по університету від «21» березня 2016 р. № 1187-С.
2. Термін подання студентом дисертації: «10» червня 2016 р.
3. Об'єкт дослідження: математичні методи прогнозування нічної гіпоглікемія у хворих на діабет 1-го типу.
4. Предмет дослідження: розробка та дослідження математичного методу прогнозування нічних приступів гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу на основі фізіологічних і демографічних показників на основі нейронних мереж.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити: проаналізувати існуючі математичні методи прогнозування на основі нейронних мереж, обрати та пристосувати методи на основі нейронних мереж для вирішення задачі прогнозування нічної гіпоглікемії, створити програмне забезпечення, що реалізує обрані методи, провести експериментальне дослідження створеного програмного забезпечення на клінічних даних хворих на діабет першого типу.

6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу: схеми нейронних мереж, екранні форми програмної реалізації, порівняльна таблиця результатів роботи методів.
7. Орієнтовний перелік публікацій: тези «Виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу», тези «Прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу на основі нейронних мереж».
8. Дата видачі завдання: «2» березня 2016 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Грунтовне ознайомлення з предметною областю	15.12.2014	
2	Визначення структури магістерської дисертації; вивчення літератури, пошук додаткової літератури	01.03.2015	
3	Робота над першим, другим та третім розділами спільної частини магістерської дисертації	15.05.2015	
4	Проведення наукового дослідження; робота над четвертим розділом спільної частини магістерської дисертації	15.10.2015	
5	Проведення наукового дослідження; робота над статтею за результатами наукового дослідження	15.12.2015	
6	Робота над першим, другим, третьим та четвертим розділами індивідуальної частини магістерської дисертації; підготовка статті за результатами наукового дослідження; розроблення програмного забезпечення	01.03.2016	
7	Завершення роботи над основною частиною магістерської дисертації	15.05.2016	

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
8	Оформлення текстової і графічної частин магістерської дисертації	25.05.2016	

Студент

Сахаров С. Ю.

Науковий керівник дисертації

Чертов О. Р.



РЕФЕРАТ

Дисертацію виконано на 39 аркушах, вона містить 1 додаток та перелік посилань на використані джерела з 28 найменувань. У роботі наведено 8 рисунків та 3 таблиці.

Актуальність теми. Цукровий діабет — це хронічне захворювання, специфіка лікування якого передбачає постійний медичний догляд і нагляд з боку самого хворого з метою попередження можливих ускладнень та зменшення ризику довгострокових ускладнень. Згідно з даними International Diabetes Federation (IDF), в світі нараховується більше 415 мільйонів хворих на діабет людей. Гіпоглікемія є нагальною проблемою, що супроводжує хворих на діабет першого типу, тобто таких, організм яких не може самостійно виробляти інсулін. Згідно із статистикою, хворі на діабет першого типу мають в середньому два приступи симптоматичної гіпоглікемії кожного тижня, а один раз на рік трапляється тяжкий приступ гіпоглікемії.

Прогнозування приступів нічної гіпоглікемії у хворих є необхідним для попередження падіння рівня глюкози в плазмі крові нижче норми у нічний час доби. Випадки падіння рівня глюкози нижче норми спричиняють функціональні розлади організму, що може призвести до смерті. Тому розроблення методів прогнозування нічної гіпоглікемії є важливою задачею, в результаті вирішення якої можна підвищити рівень комфорту та зменшити ризики для життя хворих на цукровий діабет.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри прикладної математики Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут».

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка математичних методів прогнозування нічної гіпоглікемії для попередження приступів нічної гіпоглікемії у хворих на діабет першого типу.

Для досягнення вказаної мети було розв'язано такі задачі:

- проаналізувати існуючі математичні методи прогнозування на основі нейронних мереж;
- обрати та пристосувати методи на основі нейронних мереж для вирішення задачі прогнозування нічної гіпоглікемії;
- створити програмне забезпечення, що реалізує обрані методи;
- провести експериментальне дослідження створеного програмного забезпечення на клінічних даних хворих на діабет першого типу.

Об'єктом дослідження є математичні методи прогнозування нічної гіпоглікемія у хворих на діабет 1-го типу.

Предметом дослідження є розробка та дослідження математичного методу прогнозування за допомогою нейронних мереж нічних приступів гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу на основі фізіологічних і демографічних показників.

Методи дослідження. Для розв'язання поставленої задачі використовувалися такі методи: методи нейронних мереж (для розроблення методів розв'язання задачі прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу); методи теорії алгоритмів та програмування (для програмної реалізації розроблених алгоритмів); методи теорії ймовірності та математичної статистики (для проведення порівняльного аналізу результатів експерименту).

Наукова новизна одержаних результатів складається з наступних положень:

- уперше використано демографічні дані та час замірів рівня глюкози в крові разом зі значеннями рівня глюкози в крові для побудови прогнозу, на відміну від існуючих методів, де використовується лише значення рівня глюкози в крові;
- удосконалено методи прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу і отримано кращі результати, ніж у наявних методів.

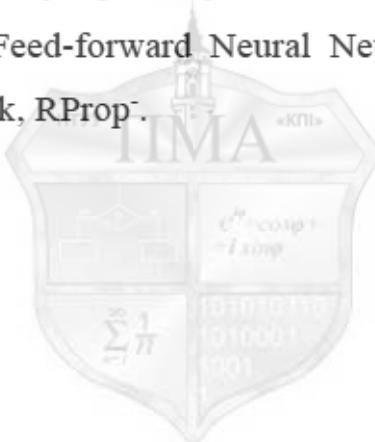
Практичне значення одержаних результатів. Розроблено методи прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу на основі нейронних мереж, які дозволяють отримати кращі результати, ніж у наявних методів. Оцінено вплив демографічних даних на результати прогнозування.

Апробація результатів дисертації. Основні положення й результати роботи представлено на 18-тій міжнародній конференції SAIT 2016 (2016 р.) та VII конференції молодих вчених ПМК-2016 (2016 р.).

Публікації. Результати дисертації викладено в 2 наукових працях, а саме:

- VII конференція молодих вчених ПМК-2016. Тези «Методика прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу за допомогою нейронних мереж»;
- 18-та міжнародна конференція SAIT 2016. Тези «Виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу».

Ключові слова: нічна гіпоглікемія, методи штучного інтелекту, прогнозування, діабет 1-го типу, прогнозування глікемії на базі показань проб крові з пальця, нейронні мережі, Feed-forward Neural Network, Recurrent Neural Network, Convolutional Neural Network, RProp¹.



ABSTRACT

The thesis is presented in 39 pages. It contains one appendix and bibliography of 28 references, 8 figures and three tables are given in the thesis.

Topic relevance. Diabetes mellitus is a chronic disease that requires constant care and supervision on the side of the patient to prevent possible complications and reduce risks of long-term complications. According to the International Diabetes Federation (IDF), worldwide there are more than 415 million people with diabetes. Hypoglycemia is a pressing problem for people with type 1 diabetes (that is, those whose body is unable to produce insulin). According to statistics, type 1 diabetes have an average of two attacks of symptomatic hypoglycemia each week and one attack of severe hypoglycemia once a year.

Nocturnal hypoglycemia prediction in patients is required to prevent drops in plasma glucose level below normal level at night. When glucose level drops below normal, functioning of the body is disrupted, which can lead to death. The creation of methods for predicting nocturnal hypoglycemia is an important task, as a result of the resolution of which could reduce the risks of life in patients with diabetes.

Thesis connection to scientific programs, plans, and topics. The thesis was prepared according to the scientific research plan of the Applied Mathematics Department of the National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute."

Research goal and objectives. The goal of this thesis is to develop mathematical methods for predicting nocturnal hypoglycemia at night to prevent attacks of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes.

To accomplish this goal, the following objectives should be reached:

- analyze existing mathematical prediction methods based on neural networks;
- select and adapt methods based on neural networks to solve the problem of predicting nocturnal hypoglycemia;
- create software that implements the selected methods;
- conduct experimental research of created software for clinical data of patients with diabetes first type.

Object of research is mathematical methods for prediction of nocturnal hypoglycaemia for patients with type 1 diabetes

Subject of research is research and development of mathematical method of predicting nocturnal episodes of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus based on physiological and demographic data using neural networks approach.

Methods of research. To solve the task, the following methods were used: neural networks methods (for the development of methods for solving the problem of predicting nocturnal hypoglycemia in patients with diabetes first type); methods of the theory of algorithms and programming (for implementing the developed algorithms); methods of probability theory and mathematical statistics (for carrying out experiments).

Scientific contribution consists of the following:

- for the first time used demographic data and time measurements of blood glucose values, along with blood glucose to build forecast, unlike existing methods which use only the value of blood glucose;
- improved methods of predicting nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes and obtained better results than existing techniques.

Practical value of obtained results. The methods of predicting nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes based on neural networks approach, which yield better results than existing techniques. The effect of demographic data on the results of prediction.

Approbation of the thesis results. Basic ideas and results of the research were presented at the 18-th International Conference SAIT 2016 (2016) and the VII Conference of Young Scientists PMK 2016 (2016).

Publications. Thesis results are published in two scientific works:

- VII Conference of Young Scientists 2016 PMK. Thesis “Methods of predicting night hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus using neural networks”;
- 18th International Conference SAIT 2016. Abstracts “Selection of the key values of CGM readings for predicting night hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus”.

Keywords: nocturnal hypoglycemia, machine learning methods, predicting, type 1 diabetes, predicting glycemia based on fingerstick measurements, neural networks, Feed-

forward Neural Network, Recurrent Neural Network, Convolutional Neural Network, Rprop⁻.



ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, термінів та скорочень.....	12
Вступ.....	13
1 Прогнозування на основі нейронних мереж.....	14
1.1 Класифікація методів прогнозування на основі нейронних мереж....	16
1.2 Рекурентні нейронні мережі (RNN)	17
1.3 Нейронні мережі прямого поширення (FNN)	19
1.4 Згорткові нейронні мережі (CNN).....	20
1.5 Висновки до розділу	21
2 Реалізація методів прогнозування НГ на базі нейронних мереж	23
2.1 Особливості застосування методу на підготовлених даних DirecNet..	23
2.2 Програмна реалізація методів.....	26
2.3 Висновки до розділу	31
3 Результати експериментальних досліджень	32
3.1 Критерії оцінки ефективності роботи методів	32
3.2 Результати роботи методів	34
3.3 Висновки до розділу	35
Висновки	36
Перелік посилань.....	37
Додаток А Лістинг програми	40

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ ТА СКОРОЧЕНЬ

ACC — Accuracy, точність прогнозування.

BMI — Body Mass Index, індекс маси тіла.

CGM – Continious Glucose Monitoring, пристрій для неперервного зняття показів рівня глюкози у пацієнта.

CNN — Convolutional Neural Network, згорткова нейронна мережа.

FNN — Feed-forward Neural Network, мережа прямого поширення.

F1 — F1 score, гармонічне середнє PPV і TPR.

FP (False Positive) — у матриці похибок кількість прогнозованих значень «Так», які видані, коли справжніми значеннями були «Ні» (помилка 1-го роду);

FN (False Negative) — у матриці похибок кількість прогнозованих значень «Ні», які видані, коли справжніми значеннями були «Так» (помилка 2-го роду);

HbA1C — глікірований гемоглобін, показник крові, який відображає середній вміст цукру в крові за довгостроковий період (до 3 місяців).

MCC — Matthews correlation coefficient, коефіцієнт кореляції Метью.

NPV — Negative Predictive Value, значимість негативних прогнозів.

PPV — Positive Predictive Value, значимість позитивних прогнозів.

RNN — Recurrent Neural Network, рекурентна нейронна мережа.

TN (True Negative) — у матриці похибок кількість прогнозованих значень «Ні», які співпадали зі справжніми значеннями «Ні».

TNR — True Negative Rate, частота негативних прогнозів.

TP (True Positive) — у матриці похибок кількість прогнозованих значень «Так», які співпадали зі справжніми значеннями «Так» (вказаними у тестовій вибірці);

TPR — True Positive Rate, частота позитивних прогнозів.

Гіпоглікемія – падіння рівня глюкози в крові нижче норми (зазвичай пороговим значенням вважається 70 мг/децилітр).

Глікемія — показник рівня глюкози в крові (в мг/децилітр або ммоль/л).

НГ — нічна гіпоглікемія.

ВСТУП

Після виділення ключових значень з показів пристройів для неперервного зняття показів рівня глюкози у пацієнта (Continious Glucose Monitoring, CGM) для прогнозування нічної гіпоглікемії (НГ) у хворих на цукровий діабет 1-го типу на даних проекту DirecNet за описаною у розділі 4 спільної частини методикою було отримано набір даних, для яких було розроблено та досліджено експериментально методи прогнозування нічної гіпоглікемії із використанням нейронних мереж.

У наступних розділах піде мова про наявні методи прогнозування на основі нейронних мереж. Після цього описано процес пристосування методів прогнозування до поставленої задачі, їх параметри і програмну реалізацію, яка була виконана за допомогою засобів мови програмування Python. Отримані моделі було протестовано, а результати їх роботи порівняно та зведені у порівняльну таблицю.

Основною задачею дисертаційного дослідження є розроблення методів для прогнозування настання приступів нічної гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет 1-го типу на основі нейронних мереж та їх програмна реалізація.

Розроблювані методи мають задовольняти такі вимоги:

- прогноз повинен виконуватись на невеликій кількості (не більше восьми) замірів глюкози протягом дня;
- точність методу прогнозування повинна бути не нижча 75%;
- для виконання прогнозу можна також використовувати такі дані хворого, як вік, стать, зріст, вага, схема лікування, тривалість захворювання;
- результатом роботи методу має бути вердикт стосовно того, чи трапиться вночі приступ гіпоглікемії.

Додатковою задачею є отримання оцінки впливу демографічних даних про пацієнта на якість роботи розроблених методів прогнозування.

1 ПРОГНОЗУВАННЯ НА ОСНОВІ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ

Штучні нейронні мережі (ANN) — сімейство моделей [1], що використовуються для оцінки чи наближення невідомої функції, що залежить від багатьох параметрів. Структурно ANN — це система функціональних вузлів та зважених зв'язків між ними [2] (рис. 1.1). Кожен такий вузол — нейрон — отримує на вхід сигнали (в т. ч. і вихідні сигнали з інших нейронів) з інших нейронів x_i , що зважуються ваговими параметрами w_i відповідних каналів зв'язку. Значення у функції активації f нейрона від суми s таких зважених сигналів відповідає вихідному сигналу цього нейрона.

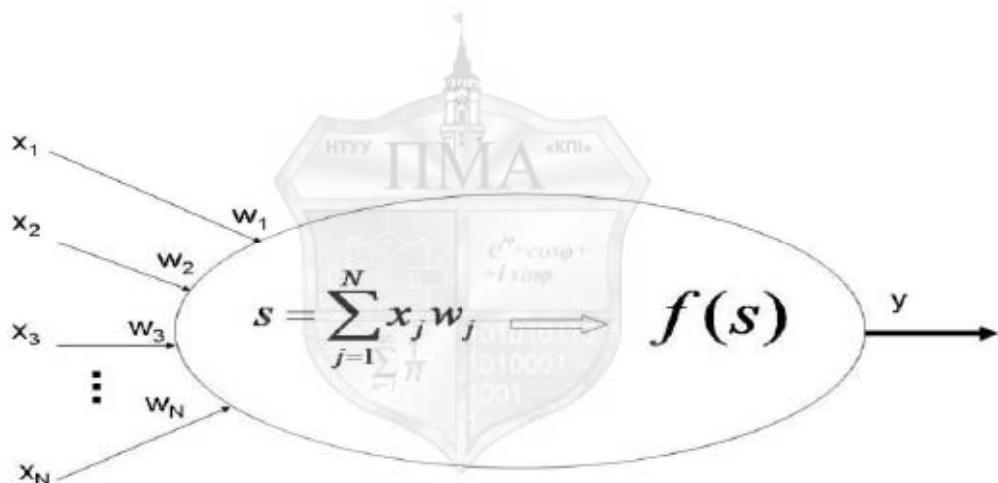


Рисунок 1.1 – Схема нейрона ANN

Для вирішення задач такі нейрони поєднують певним чином у мережу і навчають. Усю нейронну мережу можна представити формулою:

$$y_{out} = f_{net}(X, W), \quad (1.1)$$

де y_{out} — вихід нейронної мережі;

X — вектор вхідних сигналів мережі;

W — множина вагів нейронної мережі;

f_{net} — функція перетворення вхідних сигналів мережі у її вихід.

На характер функції f_{net} впливає архітектура нейронної мережі та характер функції активації нейронів, з яких вона складається.

В процесі навчання нейронної мережі вирішується задача оптимізації вагів W з метою мінімізації функції помилки:

$$E = E(y_{out}, y_{target}), \quad (1.2)$$

де E — значення функції помилки, міра того, на скільки вихід нейронної мережі відрізняється від потрібного значення;

y_{out} — значення виходу нейронної мережі;

y_{target} — бажане значення нейронної мережі.

Методи навчання нейронних мереж із вчителем поділяють на дві групи:

- 1) методи градієнтного спуску;
- 2) методи глобальної оптимізації.

Методи градієнтного спуску оптимізують кожен параметр пропорційно до його впливу на загальну помилку відповідно до узагальненого дельта-правила [3]:

$$w_{qp} = w_{qp} + \Delta w_{qp} = w_{qp} - \eta \frac{\partial E}{\partial w_{qp}}, \quad (1.3)$$

де w_{qp} — вага зв'язку між нейронами q та p суміжних шарів;

Δw_{qp} — приріст ваги в ході ітерації оптимізації;

η — крок оптимізації або параметр швидкості навчання;

$\frac{\partial E}{\partial w_{qp}}$ — частинна похідна функції помилки мережі за параметром ваги w_{qp} .

Такі методи накладають вимоги диференційованості на функції активації нейронів мережі.

Методи глобальної оптимізації, натомість, вирішують задачу нелінійної глобальної оптимізації не використовуючи знання про архітектуру мережі.

Потужні теоретичні переваги нейронних мереж [4]:

- нейронна мережа є універсальним апроксиматором функцій, в тому числі і нелінійних функцій [5]. Це означає, що якою б небула функція, яка описує дані, нейронна мережа зможе автоматично наблизити свою поведінку до поведінки цієї функції;
- нейронна мережа за своєю природою нелінійна [6]. Це означає, крім здатності добре апроксимувати нелінійні функції, також можливість виділяти будь-які залишкові нелінійні залежності із даних, з яких було забрано лінійну складову;
- нейронна мережа може інкрементально вчитись [7]. Це означає, що із появою нових даних нейронну мережу можна автоматично довчити, в той час, коли статистичні методи потребують в такому разі повної переоцінки параметрів.
- ANN налаштовується сама відповідно до даних і тому добре підходить для вирішення задач, коли причинно-наслідкові зв'язки відомі, але невідомий характер таких зв'язків [8];
- ANN здатна узагальнювати, тобто давати коректну відповідь, якщо на вхід подавати приклади, які не входили до навчальної вибірки, навіть якщо вони містять шум [8].

1.1 Класифікація методів прогнозування на основі нейронних мереж

Нейронні мережі широко застосовують у реальних задачах на противагу альтернативним методам.

Так, нейронні мережі проявили себе краще, ніж моделі логістичної регресії у задачах прогнозування банкрутства комерційних банків [9] та оцінки місяця країни в рейтингу ризикованих за економічними та політичними індикаторами [10].

Нейронні мережі виступили також як краща альтернатива дискримінантному аналізу в задачах прогнозування зростання цін на акції [11] прогнозування банкрутств компаній [12] та прогнозування падіння банків у Техасі [13, 14].

Для розв'язання задачі прогнозування часто використовуються такі класи нейронних мереж:

- 1) рекурентні нейронні мережі (RNN);
- 2) нейронні мережі прямого поширення (FNN);
- 3) згоркові нейронні мережі (CNN).

1.2 Рекурентні нейронні мережі (RNN)

Рекурентні нейронні мережі (RNN) характеризуються наявністю рекурентних зв'язків, тобто зв'язків, за яких вихідний сигнал з нейрона приходить на вход цьому ж нейрону у наступний момент часу. Найпоширенішим варіантом RNN для задач прогнозування є RNN Елмана.

На рисунку 1.2 представлена типова архітектура такої мережі із одним прихованим шаром нейронів. Тут in_i — входні сигнали мережі, $i = \overline{1, k}$; X_i — входні нейрони мережі, $i = \overline{1, k}$; Y_i — нейрони прихованого шару, $i = \overline{1, l}$; Z_i — нейрони вихідного шару, $i = \overline{1, n}$; b_i — вихідні сигнали нейронної мережі, $i = \overline{1, n}$; $\omega_{X_i Y_j}$ — вага зв'язку між входним нейроном X_i та нейроном Y_j прихованого шару; $\omega_{Y_j Z_q}$ — вага зв'язку між нейроном Y_j прихованого шару та вихідним нейроном Z_q ; U_p — значення нейронів прихованого шару у попередній момент часу, $p = \overline{1, l}$; $\omega_{U_p Y_j}$ — вага рекурентного зв'язку між нейроном U_p та нейроном Y_j .

RNN є динамічною системою, що може бути ефективно застосована як для задач класифікації, так і до задач прогнозування [15].

RNN є мережею з пам'яттю, оскільки результат подання кожного наступного вектору входних сигналів залежить не тільки від параметрів нейронної мережі, її архітектури, а ще й від вектору стану прихованого шару нейронів у попередній момент часу:

$$y_{out} = f_{net}(X_t, W) = f_{net}^1(X_t, Y_{t-1}, W). \quad (1.4)$$

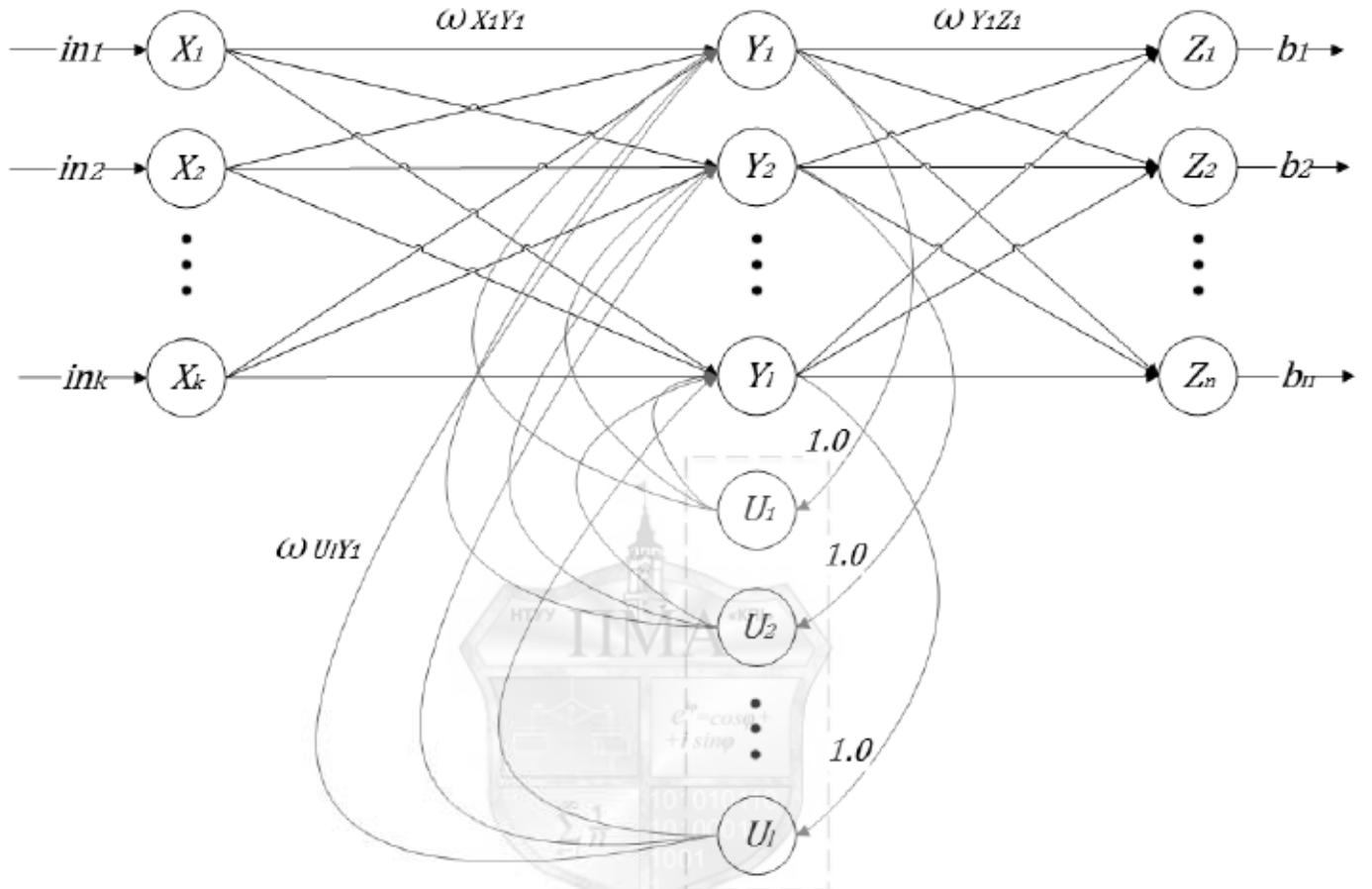


Рисунок 1.2 – Схема архітектури RNN Елмана

Входом RNN зазвичай є часовий ряд, а її вихід асоціюють або із міткою класу в задачах класифікації, або із прогнозованим значенням у задачах прогнозування.

Навчання RNN проводиться за допомогою методу зворотного поширення помилки, що застосовується до розгорнутої в часі архітектури [16].

На рисунку 1.3 зображено схему такої часової розгортки архітектури RNN, тут x_t — вхід мережі в момент часу t ; s_t — прихованій стан в момент часу t , $s_t = f(Ux_t + Ws_{t-1})$; o_t — вихід мережі в момент часу t ; U, W, V — ваги між нейронами різних шарів мережі.

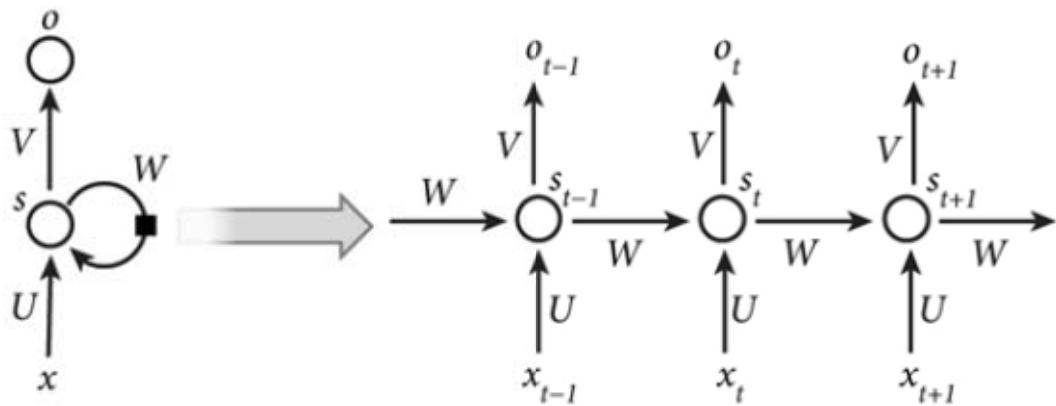


Рисунок 1.3- Схема розгорненої в часі архітектури RNN

1.3 Нейронні мережі прямого поширення (FNN)

Специфіка FNN [3] дозволяє застосовувати їх до будь-яких задач, в тому числі і до задач прогнозування. Єдиною вимогою є лише фіксована розмірність входів. Найпоширенішою мережею прямого поширення є багатошаровий перцептрон [3]. Навчання мережі зазвичай проводять за допомогою методу зворотного поширення помилки. Особливістю багатошарового перцептрана є його відносна простота архітектури і, як наслідок, простота навчання.

На рисунку 1.4 зображена схема архітектури багатошарового перцептрана. Тут n_i — вхідні сигнали мережі, $i = \overline{1, k}$; X_i — вхідні нейрони мережі, $i = \overline{1, k}$; Y_i — нейрони прихованого шару, $i = \overline{1, l}$; Z_i — нейрони вихідного шару, $i = \overline{1, n}$; b_i — вихідні сигнали нейронної мережі, $i = \overline{1, n}$; $\omega_{X_i Y_j}$ — вага зв'язку між вхідним нейроном X_i та нейроном прихованого шару Y_j ; $\omega_{Y_j Z_q}$ — вага зв'язку між нейроном Y_j прихованого шару та вихідним нейроном Z_q .

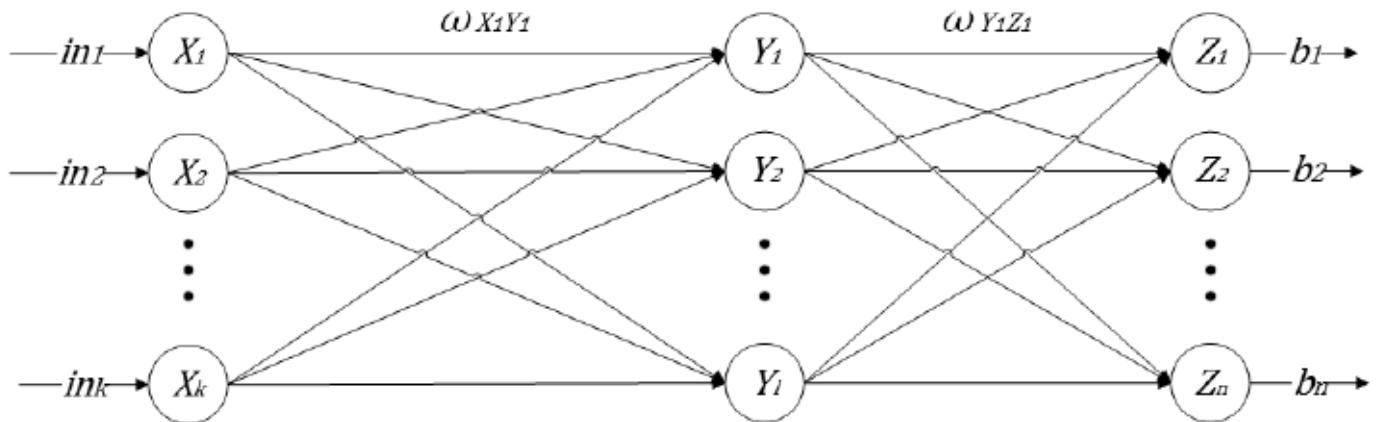


Рисунок 1.4 – Схема архітектури багатошарового перцептрона.

1.4 Згорткові нейронні мережі (CNN)

Згорткова нейронна мережа (CNN) це — мережа прямого поширення [18], архітектуру якої в загальному випадку складають послідовні шари ядер згортки, що представляє собою матрицю вагів невеликого розміру. Кожне таке ядро спеціалізується на виявленні певної особливості із вхідних сигналів. При прямому проході [19] (рис. 1.5) CNN на вхід подається матриця сигналів (зображення, часовий ряд тощо), яка «сканується» ядрами згортки, в результаті чого на вихіді кожного ядра отримується карта ознак, яка показує координати та ступінь прояву ознаки на якій спеціалізується дане ядро. Далі до кожної карти ознак застосовується операція субдискретизації, яка зменшує їх розмірність. Ця пара операцій застосовується на кількох перших шарах мережі, в результаті чого отримується множина одиничних сигналів — вироджених карт ознак високого рівня, ці сигнали подаються на вхід класифікатора, що має звичну архітектуру багатошарового перцептрона.

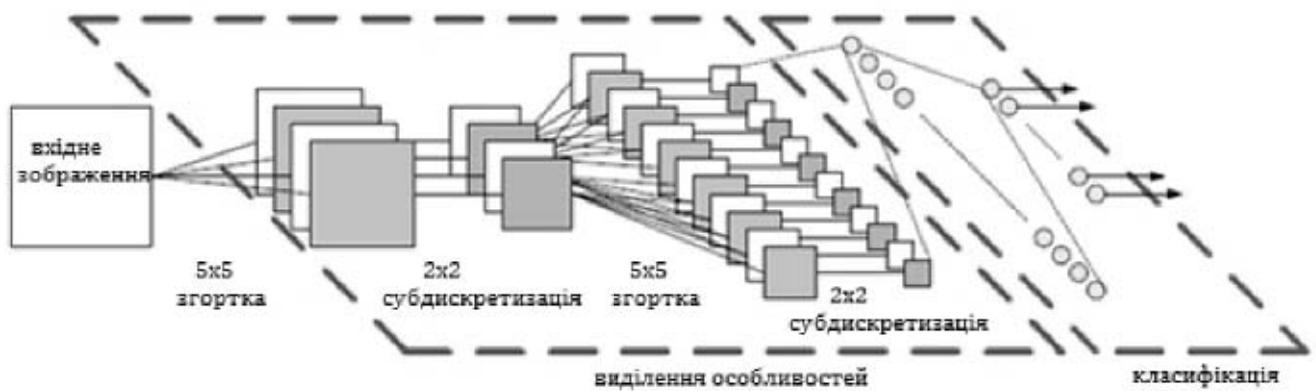


Рисунок 1.5 – Схема прямого проходу CNN

Таким чином, CNN пристосовані до вирішення задач прогнозування, розпізнавання та класифікації вхідних сигналів великої розмірності, що мають характер зображень, а також часових рядів значної тривалості. Проте для розв'язання задачі класифікації часових рядів невеликої тривалості дана архітектура мережі невіправдана.

1.5 Висновки до розділу

Штучні нейронні мережі здатні ефективно вирішувати задачу класифікації вхідного вектору сигналів, виділяючи з нього приховані особливості, за якими класи векторів будуть лінійно роздільними. Штучні нейронні мережі мають такі переваги:

- здатність апроксимувати будь-яку функцію;
- здатність виділяти нелінійні залежності в даних;
- здатність довчатись на нових даних;
- здатність виявляти невідомі залежності в даних;
- здатність узагальнювати знання, тобто працювати із запущленими даними.

Було проведено огляд найпоширеніших нейронних мереж для вирішення задачі прогнозування та відзначено, що мережі FNN та RNN краще пристосовані до специфіки поставленої задачі. Для подальших експериментальних досліджень було обрано багатошаровий перцептрон з класу FNN та мережу Елмана з класу RNN, оскільки вони є найбільш популярними на практиці в своїх класах.



2 РЕАЛІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ПРОГНОЗУВАННЯ НГ НА БАЗІ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ

2.1 Особливості застосування методу на підготовлених даних DirecNet

Для прогнозування приступу НГ використовуються такі дані (див. розділ 4 спільної частини):

- параметри денних вимірів глікемії:
 - а) показники глікемії (Bmax_Gl1, Max_Gl1, Bmax_Gl2, Max_Gl2, Bmax_Gl3, Max_Gl3, TheLastBeforeBed);
 - б) час замірів (Bmax_T1, Max_T1, Bmax_T2, Max_T2, Bmax_T3, Max_T3);
 - в) швидкості зростання глікемії (V1, V2, V3);
- демографічні дані (Ill_years, Age, Gender, InsMod, Height, Weight, BMI).

Для вирішення поставленої задачі та дослідження значущості демографічних даних прогнозу приступу нічної гіпоглікемії було вирішено побудувати для кожного класу нейронної мережі два типи предикторів: один прогнозує настання приступу нічної гіпоглікемії лише за параметрами денних вимірів глікемії (назвемо їх FNN та RNN), інший, крім цього, також використовує демографічні дані (FNN+ та RNN+).

Для покращення роботи нейронних мереж вхідні сигнали потребують нормалізації [3], отже, масштабуємо вхідні сигнали за формулою:

$$x_{[0,1]} = \frac{x_{[a,b]} - a}{b - a}, \quad (2.1)$$

де $x_{[a,b]}$ — ненормалізований сигнал, значення якого лежить в проміжку $[a, b]$;

a — нижня межа ненормалізованого сигналу;

b — верхня межа ненормалізованого сигналу;

$x_{[0,1]}$ — нормалізований сигнал, значення якого лежить в проміжку $[0,1]$.

Для простоти обираємо a і b для кожного сигналу як мінімальне й максимальне його значення на всій вибірці.

Для вирішення поставленої задачі обмежимо архітектуру нейронних мереж одним прихованим шаром, проте будемо варіювати кількість нейронів на прихованому шарі.

Як функцію активації нейронів прихованого шару візьмемо гіперболічний тангенс (2.2) та логістичну сигмоїду (2.3):

$$\tanh(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} \quad (2.2)$$

$$\text{logsig}(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (2.3)$$

Задача прогнозування величини, що має два значення, фактично є задачею класифікації, а тому використаємо поширену практику побудови класифікатора [18] при побудові вихідного шару мережі:

- складемо шар з двох нейронів, по одному на кожен клас: «гіпоглікемія буде» та «гіпоглікемії не буде»;
- як функцію активації нейронів використаємо SoftMax [20]:

$$y_i = \text{SoftMax}_i(z_i) = \frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^n e^{z_j}}, i = \overline{1, n} \quad (2.4)$$

де y_i — вихідний сигнал i -го нейрона, $y_i \in [0,1]$;

z_i — зважена сума вхідних сигналів i -го нейрона;

n — кількість нейронів вихідного шару, у нашому випадку $n = 2$;

- як клас, до якого належить вхідний вектор, обираємо той, відповідний нейрон якого має найбільше значення вихідного сигналу.

Для навчання нейронної мережі використовуємо покращену версію алгоритму зворотного поширення помилки, так званий алгоритм Rprop⁺ [21]. Rprop⁺ працює

краще за рахунок врахування лише знаку похідної, що визначає напрям оптимізації вагового параметру, абсолютне значення приросту ж специфічне для кожного вагового параметра:

$$\Delta w_{ij}^{(t)} = \begin{cases} -\Delta_{ij}^{(t)}, & \text{if } \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}^{(t)} > 0, \\ +\Delta_{ij}^{(t)}, & \text{if } \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}^{(t)} < 0, \\ 0, & \text{else,} \end{cases} \quad (2.5)$$

де $\Delta w_{ij}^{(t)}$ — приріст вагового параметра в ході t -ї ітерації пакетного навчання;

$\frac{\partial E}{\partial w_{ij}}^{(t)}$ — сумарна похідна за всіма записами навчальної вибірки для вагового параметра w_{ij} на t -ї ітерації пакетного навчання;

$\Delta_{ij}^{(t)}$ — абсолютне значення приросту вагового параметра w_{ij} в ході t -ї ітерації пакетного навчання. При чому

$$\Delta_{ij}^{(t)} = \begin{cases} \min(\eta^+ \cdot \Delta_{ij}^{(t-1)}, \Delta_{max}), & \text{if } \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}^{(t-1)} \cdot \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}^{(t)} > 0, \\ \max(\eta^- \cdot \Delta_{ij}^{(t-1)}, \Delta_{min}), & \text{if } \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}^{(t-1)} \cdot \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}^{(t)} < 0, \\ \Delta_{ij}^{(t)}, & \text{else,} \end{cases} \quad (2.6)$$

де $\Delta_{ij}^{(t-1)}$ — абсолютне значення приросту вагового параметра w_{ij} на $(t-1)$ -ї ітерації пакетного навчання;

$\frac{\partial E}{\partial w_{ij}}^{(t-1)}$ — сумарна похідна за всіма записами навчальної вибірки для вагового параметра w_{ij} на $(t-1)$ -ї ітерації пакетного навчання;

η^+ — множник збільшення кроку оптимізації вагового параметра w_{ij} ;

η^- — множник зменшення кроку оптимізації вагового параметра w_{ij} ;

Δ_{max} — верхня межа абсолютноного значення кроку оптимізації;

Δ_{min} — нижня межа абсолютноного значення кроку оптимізації.

Нижня, верхня межа абсолютноного значення кроку, а також його початкове значення можуть задаватися користувачем алгоритму, проте залишими їх рекомендовані [21] значення: 10^{-6} , 50, 0,1 відповідно. Множники збільшення та зменшення кроку також можуть регулюватися в межах $0 < \eta^- < 1 < \eta^+$.

Для навчання предикторів і відбору найкращого з них усі наявні підготовлені дані були рандомізовані та розділені на навчальну, тестову та валідаційну вибірки в пропорціях 0,6, 0,2, 0,2 відповідно.

В ході пошуку найкращої мережі за критерієм точності прогнозування автоматизовано відбувається підбір оптимальних значень таких гіперпараметрів моделей, як:

- кількість нейронів на прихованому шарі;
- тип функції активації нейронів прихованого шару.

Навчання відбувається на даних з навчальної вибірки. За критерій зупинки навчання візьмемо зростання помилки прогнозування на даних тестової вибірки. Валідаційну вибірку використовуємо для порівняння якості роботи отриманих предикторів.

2.2 Програмна реалізація методів

Для реалізації спроектованих методів було обрано скриптову мову програмування Python [22], а також такі додаткові бібліотеки, як:

- wxPython [23] – для побудови графічного інтерфейсу;
- openpyxl [24] – для роботи з xlsx-файлами;
- pybrain [25] – для побудови нейронних мереж;
- matplotlib [26] – для побудови графіків оптимізації функції помилки.

Опис модулів, з яких складається програмна реалізація методу прогнозування НГ на основі нейронних мереж, наведено в таблиці 2.1. Лістинг вихідних кодів викладено в додатку А. Екранні форми графічного інтерфейсу користувача наведені на рисунках 2.1 та 2.2. На рисунку 2.3 зображено схему алгоритму роботи програми.

Таблиця 2.1 – Модулі програмної реалізації методу прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу за допомогою нейронних мереж

Модуль	Призначення
DayFeatureEx.py	Містить клас DayFeatureEx, який призначений для внутрішнього представлення запису даних
DayFeatureExpert.py	Містить клас DayFeatureExpert, в якому реалізований функціонал для роботи із об'єктом DayFeatureEx, зокрема перевірка коректності об'єкту DayFeatureEx
DataReader.py	Містить функцію зчитування даних зxlsx-файла у внутрішнє представлення – масив об'єктів DayFeatureEx.
DataWriter.py	Містить функцію запису даних з внутрішнього представлення уxlsx-файл
View.py	Містить реалізацію графічного інтерфейсу користувача
PlotWidget.py	Містить клас PlotWidget, що є частиною графічного інтерфейсу і призначений для виведення графіків
Ipredictor.py	Містить інтерфейсний клас Ipredictor, що визначає методи, які мають бути у кожному класі-реалізації цього інтерфейсу
FNNPredictor.py	Містить клас FNNPredictor, що є програмною реалізацією моделі FNN, яка працює лише з параметрами вимірювань глікемії
FNNPredictorEx.py	Містить клас FNNPredictorEx, що є програмною реалізацією моделі FNN, яка працює також і з демографічними даними.

Продовження таблиці 2.1

Модуль	Призначення
RNNPredictor.py	Містить клас RNNPredictor, що є програмною реалізацією моделі RNN, яка працює лише з параметрами вимірюваних гликемій
RNNPredictorEx.py	Містить клас RNNPredictorEx, що є програмною реалізацією моделі RNN, яка працює також і з демографічними даними
PredictorsManager.py	Містить клас PredictorsManager, що виконує функцію контролера.
PredictValidator.py	Містить клас PredictValidator, що відповідає за тестування навчених предикторів
DataNormaliser.py	Містить клас DataNormaliser, який відповідає за нормалізацію вхідних сигналів нейронної мережі

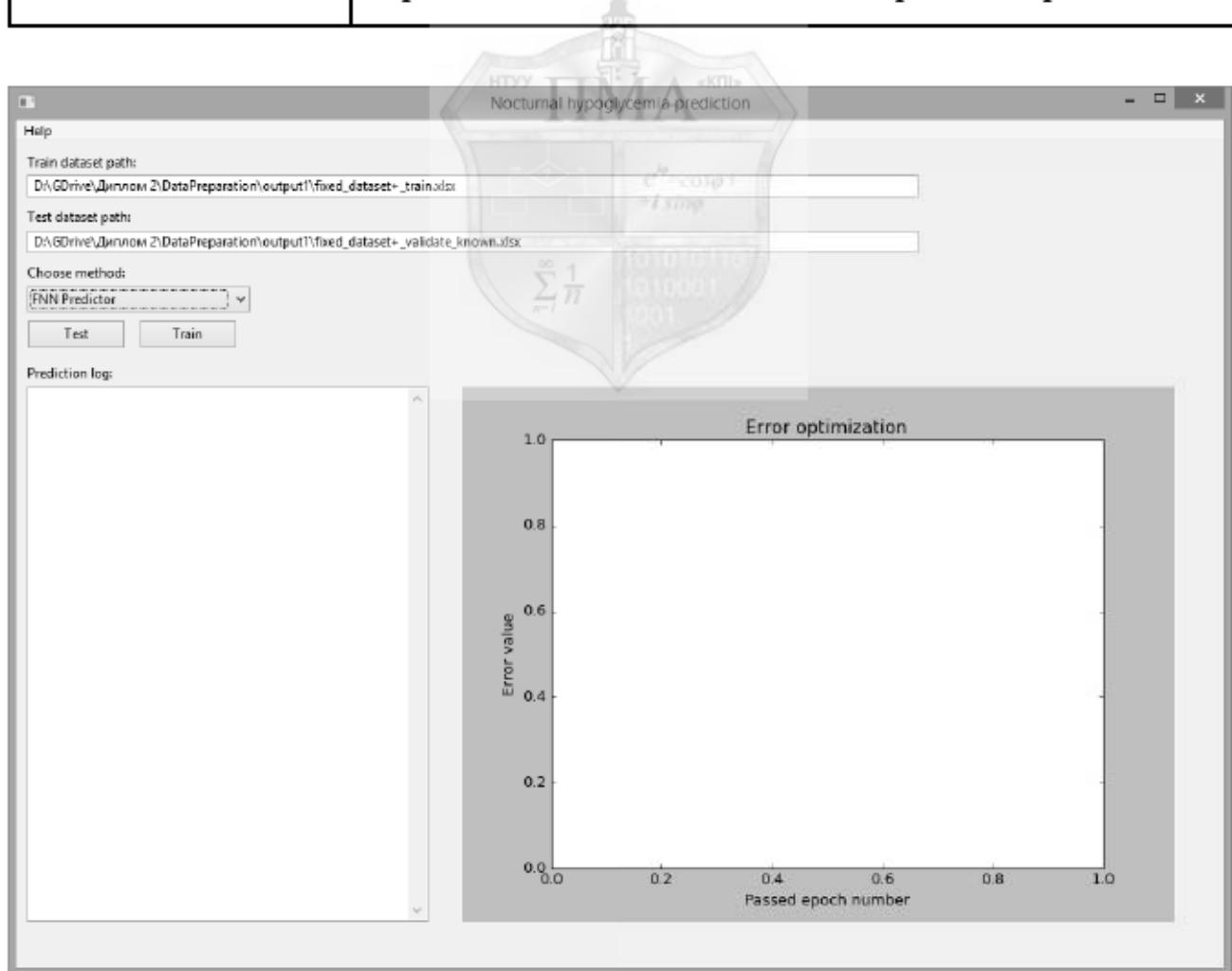


Рисунок 2.1 – Екранна форма головного вікна графічного інтерфейсу користувача

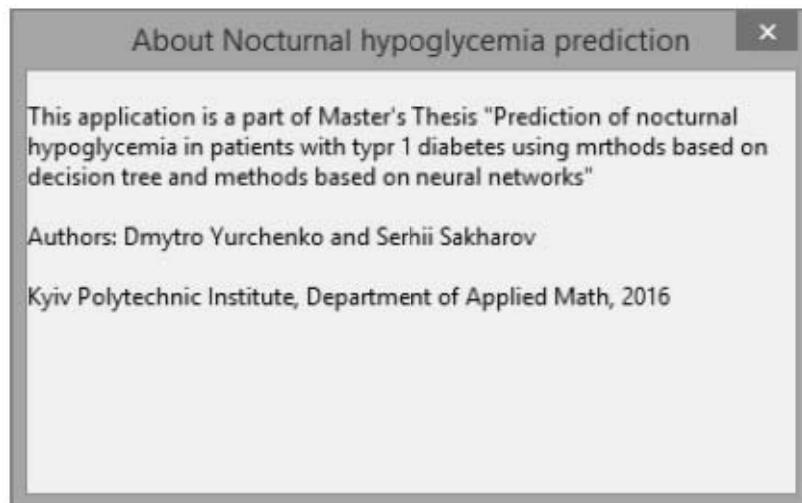


Рисунок 2.2 – Екранна форма діалогового вікна «About»

На вхід програми подаються файл з навчальною вибіркою та файл з тестовою вибіркою. Користувач обирає один з методів, який може протестувати:

- RNN – рекурентна нейронна мережа, що працює лише із параметрами вимірювань глікемії;
- RNN + Demographic Data – рекурентна нейронна мережа, що працює із параметрами вимірювань глікемії та демографічними даними;
- FNN – мережа прямого поширення, що працює лише із параметрами вимірювань глікемії;
- FNN + Demographic Data – мережа прямого поширення, що працює із параметрами вимірювань глікемії та демографічними даними.

В результаті тестування методу на екранну форму виводиться значення метрик ефективності його роботи.

Користувач також може навчити обраний метод, в результаті чого на екранну форму виводитиметься графік оптимізації помилки навчання та логи, що повідомляють про поточний стан навчання. Після завершення навчання параметри навченого метода зберігаються у файл, ці параметри використовуватимуться надалі для ініціалізації відповідного методу перед його тестуванням.

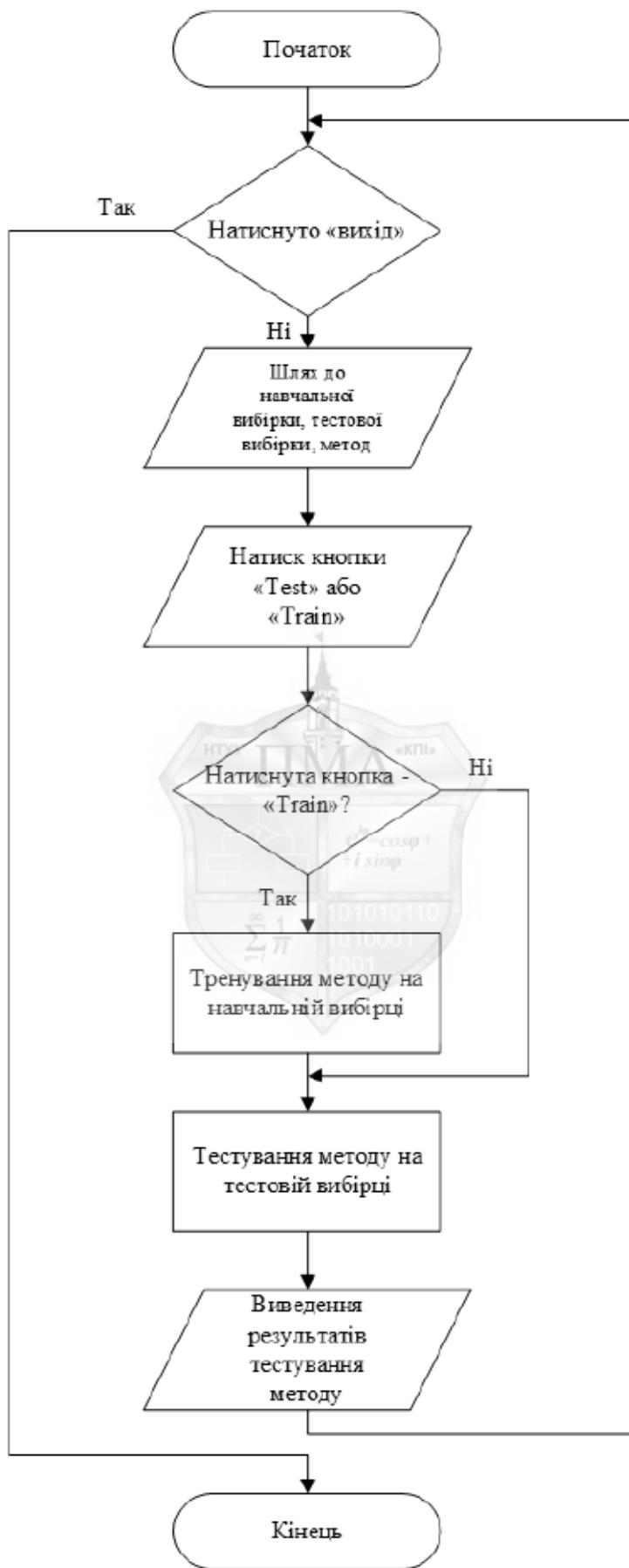


Рисунок 2.3 – Схема алгоритму роботи програми

2.3 Висновки до розділу

Було пристосовано методи прогнозування на основі нейронних мереж для роботи із підготовленими даними DirecNet. Для подальших експериментальних досліджень для кожного методу було створено дві його варіації, одна з яких працює лише із даними вимірювань глікемії, інша — також бере до уваги і демографічні дані.

Для програмної реалізації методів була використана мова програмування Python та додаткові пакети, що містять необхідний функціонал. Розроблена програма має графічний інтерфейс, який підвищує рівень зручності процесу експериментальних досліджень розроблених методів.



3 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Критерії оцінки ефективності роботи методів

Для оцінки ефективності роботи розроблених на базі нейронних мереж моделей для прогнозування НГ у хворих на діабет 1-го типу використовуватимемо стандартні метрики оцінки двійкових класифікаторів [27], які обчислюються за матрицею похибок (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Матриця похибок

	Прогнозоване «Так»	Прогнозоване «Ні»
Справжнє «Так»	TP	FN
Справжнє «Ні»	FP	TN

Матриця похибок представляє собою таблицю 2x2, яка містить наступні ціличисельні значення:

- TP (True Positive) — кількість прогнозованих значень «Так», які співпали зі справжніми значеннями «Так» (вказаними у тестовій вибірці);
- FN (False Negative) — кількість прогнозованих значень «Ні», які видані, коли справжніми значеннями були «Так» (помилка 2-го роду);
- FP (False Positive) — кількість прогнозованих значень «Так», які видані, коли справжніми значеннями були «Ні» (помилка 1-го роду);
- TN (True Negative) — кількість прогнозованих значень «Ні», які співпали зі справжніми значеннями «Ні».

На основі цих значень розраховуються значення наступних метрик:

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (3.1)$$

$$TNR = \frac{TN}{TN + FP}, \quad (3.2)$$

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}, \quad (3.3)$$

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN}, \quad (3.4)$$

$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + FP + FN + TN}, \quad (3.5)$$

$$F1 = \frac{2TP}{2TP + FP + FN}, \quad (3.6)$$

$$MCC = \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}, \quad (3.7)$$

де TPR — True Positive Rate, частота позитивних прогнозів,

TNR — True Negative Rate, частота негативних прогнозів,

PPV — Positive Predictive Value, значимість позитивних прогнозів,

NPV — Negative Predictive Value, значимість негативних прогнозів,

ACC — Accuracy, точність прогнозування,

$F1$ — F1 score, гармонічне середнє PPV і TPR ,

MCC — Matthews correlation coefficient, коефіцієнт кореляції Метью.

TPR вказує ймовірність того, що буде даний позитивний прогноз пацієнту, у якого буде приступ гіпоглікемії. Варіюється від 0 до 1, найкращим значенням є 1.

TNR вказує ймовірність того, що буде даний негативний прогноз пацієнту, у якого не буде приступу гіпоглікемії. Варіюється від 0 до 1, найкращим значенням є 1.

PPV вказує, який відсоток позитивних прогнозів, які будуть дані, спровадиться. Варіюється від 0 до 1, найкращим значенням є 1.

NPV вказує, який відсоток негативних прогнозів, які будуть дані, спровадиться. Варіюється від 0 до 1, найкращим значенням є 1.

ACC вказує, який відсоток прогнозів буде відповідати дійсності. Варіюється від 0 до 1, найкращим значенням є 1.

$F1$ — міра того, наскільки добре предиктор здатен робити прогнози позитивних значень. Варіюється від 0 до 1, найкращим значенням є 1.

MCC — міра того, наскільки добре предиктор здатен робити прогнози як позитивних, так і негативних значень. Варіюється від -1 до 1, найкращим значенням є 1. Значеню 0 відповідає здатність прогнозувати не краще, ніж просто випадковим чином. Значеню -1 відповідає повна нездатність моделі прогнозувати (ще гірше, ніж прогнозування випадковим чином).

3.2 Результати роботи методів

В процесі експериментальних досліджень було протестовано різні варіації розроблених моделей, що відрізняються значеннями гіперпараметрів:

- кількість нейронів на прихованому шарі;
- тип функції активації нейронів прихованого шару.

Для порівняння отриманих кращих предикторів із результатами роботи існуючих методів на основі лінійної комбінації предикторів [28], всі вони були протестовані на одній і тій же вибірці (див. таблицю 3.2).

Таблиця 3.2 – Порівняння роботи предикторів

Існуючі методи							
Метод	TPR	TNR	PPV	NPV	ACC	F1	MCC
DIAppvisor_risk	0,44	0,85	0,46	0,83	0,75	0,45	0,29
DIAppvisor	0,74	0,55	0,33	0,87	0,59	0,45	0,24
Розроблені методи							
Метод	TPR	TNR	PPV	NPV	ACC	F1	MCC
FNN	0,24	0,93	0,45	0,84	0,80	0,31	0,22
FNN+	0,33	0,92	0,50	0,85	0,81	0,40	0,30
RNN	0,16	0,89	0,28	0,81	0,76	0,21	0,07
RNN+	0,19	0,93	0,40	0,83	0,79	0,25	0,17

Як бачимо, було отримано неромережеву модель, яка вирішує поставлену задачу прогнозування краще, ніж існуючи методи. Такою моделлю виявилась модель класу нейронних мереж прямого поширення, що працює із демографічними даними (FNN+), та має такі особливості:

- кількість нейронів на прихованому шарі: 30;
- функція активації нейронів прихованого шару: $tanh$.

Гіршу якість з боку RNN можна пояснити специфікою їх входних даних: часові ряди, що складаються із кількох замірів глюкози, є дуже короткими і не репрезентативними, щоб використовувати увесь потенціал мереж RNN.

В ході порівняння результатів, отриманих за допомогою нейронних мереж, що використовують демографічні дані, із результатами неромережевих моделей, які беруть до уваги лише виміри глюкози (FNN+, RNN+ та FNN, RNN), можна побачити, що перші дають кращі прогнози в середньому на 15%, із чого можна зробити висновок про позитивний вплив демографічних даних на якість прогнозу.

3.3 Висновки до розділу

У розділі описано метрики, за якими проводиться порівняння розроблених методів. Якість роботи методів оцінювалась на однаковій для всіх методів валідаційній вибірці.

Варіюючи гіперпараметри мереж в процесі навчання, було отримано навчені моделі, кращі з яких було відібрано для подальшого порівняння, в ході якого було виділено екземпляр FNN+, який вирішує поставлену задачу прогнозування краще існуючих методів.

Також було виявлено, що демографічні дані позитивно впливають на якість прогнозу, оскільки показники роботи методів, що враховують цю інформацію, в середньому на 15% кращі, ніж аналогічні показники методів тих же класів, що не враховують демографічні дані.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі одержано нові теоретичні та практичні результати:

- а) проведено огляд поширених нейронних мереж, що використовують для вирішення задач прогнозування, та відібрано підходи RNN та FNN як найбільш пристосовані;
- б) відібрані методи було адаптовано до використання їх на підготовлених даних із проекту DirecNet за методикою виділення ключових значень з показів CGM для прогнозування нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу;
- в) реалізувавши методи програмно на мові програмування Python з використанням допоміжних бібліотек, їх було протестовано на спільній вибірці даних. В ході тестування було виявлено, що отримана модель на основі FNN справляється в середньому краще із поставленою задачею, ніж інші розроблені чи існуючі рішення;
- г) в даній роботі вперше було застосовано демографічні дані для вирішення задачі прогнозування приступів нічної гіпоглікемії у хворих на діабет 1-го типу і завдяки цьому було отримано модель, що працює краще, ніж наявні рішення;
- д) було виявлено, що демографічні дані покращують якість прогнозу.

У подальшому результати роботи методів можуть бути покращені за рахунок використання більшої кількості даних, що подібні використаним в дослідженні.

Реалізовані методи можуть бути застосовані для розробки автоматизованих систем відслідковування та попередження приступів нічної гіпоглікемії, що будуть дешевими, ніж існуючі. Такі системи необхідні для покращення якості життя людей хворих на діабет 1-го типу.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Gershenson C. Artificial neural networks for beginners [Електронний ресурс] : [Стаття]. — 2003. — Режим доступу: <https://arxiv.org/ftp/cs/papers/0308/0308031.pdf> (дата звернення 08.06.2016). — (Препринт).
2. Grzesiak W. Examples of the Use of Data Mining Methods in Animal Breeding / W. Grzesiak, D. Zaborski // Data Mining Applications in Engineering and Medicine / [ed. by A. Karahoca] [Електронний ресурс]. — InTech, 2012. — Режим доступу: <http://www.intechopen.com/books/data-mining-applications-in-engineering-and-medicine/examples-of-the-use-of-data-mining-methods-in-animal-breeding>
3. Хайнин С. Нейронные сети. Полный курс / С. Хайнин. — 2-е изд. Пер. с англ. — М.: Издательский дом «Вильямс», 2006. — 1104 с.
4. Hill T. Artificial neural network models for forecasting and decision making / T. Hill, L. Marquez, M. O'Connor, W. Remus // International Journal of Forecasting. — 1994. — Vol. 10(1). — P. 5-15.
5. Hornik K. Multilayer feedforward networks are universal approximators / K. Hornik, M. Stinchcombe, H. White // Neural networks. — 1989. — Vol. 2(5). — P. 359-366.
6. Williams D. Learning representations by back-propagating errors / D. Williams, G. Hinton // Nature. — 1986. — Vol. 323. — P. 533-536.
7. Widrow B. Adaptive Signal Processing (Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ) / B. Widrow, S. Sterns. — Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, Inc., 1985. — 491 p.
8. Zhang G. Forecasting with artificial neural networks: The state of the art / G. Zhang, E. Patuwo, M. Hu // International Journal of Forecasting. — 1998. — Vol. 14. — P. 35-62.
9. Bell, T., G. Ribar and J. Verchio, 1989, Neural Nets vs. Logistic Regression, presented at the University of Southern California Expert Systems Symposium.

10. Roy J. Forecasting country risk ratings using a neural network / J. Roy, J. Cosse // Proceedings of the 23rd Hawaii International Conference on System Sciences. — 1990. — Vol. 4. — P. 327-344.
11. Yoon Y. Predicting stock price performance / Y. Yoon, G. Swales // Proceedings of the 24th Hawaii International Conference on System Sciences. — 1990. — Vol. 4. — P.156-162.
12. Odom M. A neural network model for bankruptcy prediction / M. Odom, R. Sharda // Proceedings of the 1990 International Joint Conference on Neural Networks.— 1990. — Vol. 3. — P. 163-168.
13. Tam K. Neural network models and the prediction of bank bankruptcy // Omega, The International Journal of Management Science. — 1991. — Vol. 19. — P. 429-445.
14. Tam K. Managerial Applications of Neural Networks: The Case of Bank Failure Predictions / K. Tam, M.Y. Kiang // Management Science. — 1992. — Vol. 38. — P. 926-947.
15. Husken M. Recurrent Neural Networks for Time Series Classification / M. Husken, P. Stagge // Neurocomputing. — 2003. — Vol. 50. — P. 223-235.
16. Dong Y. Recurrent neural networks and related models / Y. Dong, L. Deng // Automatic Speech Recognition. — Springer: London, 2015. — P. 237-266.
17. LeCun Y. Deep learning / Yann LeCun, Yoshua Bengio, Geoffrey Hinton // Nature. — 2015. — Vol. 521. — P. 436-444.
18. LeCun Y. Gradient Based Learning Applied to Document Recognition / Y. LeCun, L. Bottou, Y. Bengio, P. Haffner // Proceedings of the IEEE. — 1998. — Vol. 86(11). — P. 2278-2324.
19. Ward J. Efficient mapping of the training of Convolutional Neural Networks to a CUDA-based cluster [Електронний ресурс]: [Стаття] / J. Ward, S. Andreev, F. Heredia, B. Lazar, Z. Manevska. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://parse.ele.tue.nl/education/cluster2>
20. Bishop C. Pattern Recognition and Machine Learning // Springer, 2006. — 729 p.

21. Riedmiller M. Rprop – Description and Implementation Details [Електронний ресурс] / M. Riedmiller, I. Rprop — Електронні дані.—1994. — Режим доступу: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.21.3428&rep=rep1&type=pdf>.
22. Python 2.7.11 documentation [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://docs.python.org/2.7>
23. wxPython [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.wxpython.org/>
24. OpenPyXL [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://openpyxl.readthedocs.io/en/default/>
25. PyBrain The Python Machine Learning Library [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.pybrain.org/>
26. Matplotlib [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://matplotlib.org/>
27. Olivetti E. Statistical independence for the evaluation of classifier-based diagnosis / E. Olivetti, S. Greiner Avesani, P. Avesani // Brain Informatics. — 2015. — Vol. 2 (1). — P. 13-19.
28. Tkachenko P. Prediction of Nocturnal Hypoglycemia by an aggregation of previously known prediction approaches: Proof of concept for clinical application / P. Tkachenko, G. Kriukova, M. Aleksandrova, O. Chertov, E. Renard, S. Pereverzyev [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ricam.oeaw.ac.at/files/reports/16/rep16-06.pdf>