

На правах рукописи



Пустозеров Евгений Анатольевич

**МОБИЛЬНАЯ СИСТЕМА ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ
БОЛЬНЫХ ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Специальность:

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Санкт-Петербург – 2017

Работа выполнена на кафедре Биотехнических систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)»

Научный руководитель:

Юлдашев Зафар Мухамедович, доктор технических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)», заведующий кафедрой Биотехнических систем.

Официальные оппоненты:

– Гельман Виктор Яковлевич, доктор технических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, профессор кафедры Медицинской информатики и физики

– Самородов Андрей Владимирович, кандидат технических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», заведующий кафедрой Биомедицинских технических систем

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики»

Защита диссертации состоится 26 декабря 2017 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.238.10 Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) и на сайте eltech.ru.

Автореферат разослан «25» октября 2017 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций



Садыхова Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В практике лечения сахарного диабета ключевой задачей, решаемой пациентом и лечащим врачом, является нормализация гликемии и предотвращение гипо- и гипергликемических состояний. Это особенно актуально для начальных сроков после диагностирования заболевания, когда у пациента отсутствует опыт поддержания нормогликемии. При этом особого внимания требует гестационный сахарный диабет (ГСД), при котором выход уровня сахара в крови (УСК) за пределы допустимой нормы, может привести к патологии плода и осложнениям беременности.

Для решения задачи стабилизации гликемического профиля больного на ранних этапах лечения заболевания необходим строгий контроль над программой компенсации диабета, что возможно сделать только при осуществлении удаленного мониторинга состояния пациента с применением системы информационной поддержки пациента. Выбор данного подхода делает необходимым разработку технического инструментария, алгоритмического и программного обеспечения.

Принцип дистанционного мониторинга пациентов накладывает ряд ограничений и обуславливает множество требований к разрабатываемой системе информационной поддержки пациента. В частности, для своевременного выявления риска гипо- и гипергликемических состояний необходимо осуществлять предсказание будущих значений уровня сахара в крови с учетом информации о питании, физических нагрузках и инъекциях инсулина. В текущей практике лечения сахарного диабета применяются формулы расчета компенсаторных доз инсулина, основанные на простейших эмпирических закономерностях, связывающих потребляемое количество углеводов и требуемые инъекции инсулина. Лучшее представление о характере гликемической кривой позволяют составить тренажеры и разрабатываемые математические модели, но существующие на текущий момент в практике лечения заболевания методы недостаточно полно отражают динамику изменения состояния пациента. Для разработки динамической модели метаболизма глюкозы пациента и прогнозирования уровней гликемии и выработки рекомендаций для больного могут быть успешно применены методы машинного обучения, основанные на использовании больших массивов получаемых в ходе мониторинга данных.

Для сбора, анализа и обработки данных пациента, прогнозирования его состояния и выработки рекомендаций по нормализации гликемии, необходимо разработать технологию удаленного мониторинга пациентов с ГСД, методическое и информационное обеспечение системы, технические и программные средства.

Цель исследования: разработка мобильной системы информационной поддержки больных гестационным сахарным диабетом, обеспечивающей повышение эффективности контроля уровня сахара в крови у пациентов.

Объектом исследования является мобильная система информационной поддержки больных гестационным сахарным диабетом.

Предметом исследования являются компоненты информационного, методического, алгоритмического и программного обеспечения мобильной системы информационной поддержки больных гестационным сахарным диабетом.

Задачи исследования

1. Обоснование и формирование комплекса показателей для удаленного мониторинга состояния пациента, позволяющих в динамике оценивать метаболизм глюкозы в организме человека и прогнозировать состояние пациента.

2. Разработка динамической модели метаболизма глюкозы, позволяющей прогнозировать изменяющееся во времени значение уровня сахара в крови больных ГСД и здоровых людей.

3. Разработка метода оказания удаленной информационной поддержки больных ГСД на основе методик обработки и анализа информации, позволяющих сформировать комплекс распределенных во времени показателей для оценки текущего состояния и прогнозирования состояния больного ГСД.

4. Обоснование и разработка структуры системы информационной поддержки больного ГСД.

5. Разработка экспериментального образца мобильной системы информационной поддержки больного ГСД и его клиническая апробация.

Научную новизну работы составляют

1. Комплекс показателей для удаленного мониторинга состояния пациента, позволяющих в динамике оценивать метаболизм глюкозы в организме человека и прогнозировать состояние пациента.

2. Динамическая модель метаболизма глюкозы, позволяющая прогнозировать изменяющееся во времени значение уровня сахара в крови больных ГСД и здоровых людей.

3. Методики обработки и анализа информации, позволяющие сформировать комплекс распределенных во времени показателей для оценки текущего состояния и прогнозирования состояния человека, и метод оказания удаленной информационной поддержки больного ГСД на основе анализа динамически изменяющихся показателей.

4. Структура мобильной системы удаленной информационной поддержки больного ГСД, обеспечивающая повышение эффективности контроля уровня сахара в крови у пациентов на основе предложенных прогностической модели и ретроспективных методов анализа изменения состояния больных.

Методы исследования

В работе использованы методы системного анализа, математического моделирования, математической статистики, обработки и анализа экспериментальных данных, методы машинного обучения и глубинного анализа данных, реализованные в специализированном программном обеспечении.

Научные положения, выносимые на защиту

При построении системы удаленной информационной поддержки больных с ГСД для повышения эффективности оценки текущего состояния и прогнозирования состояния пациента необходимо использовать:

– комплекс показателей, позволяющих в динамике отражать состояние пациента,

– прогностическую модель метаболизма глюкозы, основанную на уравнении линейной регрессии с комплексом диагностически значимых показателей, коэффициенты при которых определяются путем сравнения прогнозируемого гликемического ответа с реальным,

– методики обработки и анализа распределенных во времени биомедицинских данных, основанных на автоматическом сопряжении данных из различных источников, их приведение к необходимому виду для оценки и контроля изменяющегося состояния пациента.

Степень достоверности

Достоверность результатов работы обеспечивается проведением клинической апробации разработанной системы в медицинской практике, получением высокой точности прогнозирования показателей гликемического ответа при сопоставлении с реальными значениями в ходе экспериментального исследования.

Апробация результатов работы

Основные положения и результаты диссертационной работы представлялись и докладывались на следующих международных научно-практических конференциях и семинарах: 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Lisbon, Portugal, 2017), 5th ENEA Workshop: Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility (Saint Petersburg, 2017), 10th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes ATTD 2017 (Paris, France, 2016), International Festival of Social Entrepreneurship "IFSE" (Saint Petersburg, 2016), 4th European young endocrine scientists meeting "EYES" (Moscow, 2016), 14th International conference on informatics, management, and technology in healthcare "ICIMTH" (Athens, Greece, 2016), XII Russian-German conference on biomedical engineering "RGC BME" (Suzdal, 2016), XII международная научная конференция Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии "ФРЭМЭ" (Суздаль, 2016), Seminar for 2015 DAAD Lomonosov and Kant Scholars (Москва, 2016), Seminar for 2015 DAAD Lomonosov and Kant Scholars (Bohn, Germany, 2015), X Russian-German conference on biomedical engineering (Saint Petersburg, 2014), SPITSE 2014 Symposium (Ilmenau, Germany, 2014), IX, X, XI, XII Международный славянский Конгресс «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2010, 2012, 2014, 2016), XIV Международная конференция по мягким вычислениям и измерениям SCM (Санкт-Петербург, 2011), всероссийских научно-технических конференциях: 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 научно-техническая конференция НТОРЭС, посвященная Дню радио (Санкт-Петербург, 2010-2017), Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2016), IV, V Научно-практическая конференция с международным участием «Наука настоящего и будущего» (Санкт-Петербург, 2015, 2016), XXIV, XXVIII Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы» (Рязань, 2011, 2015), Научная сессия «От трансляционных исследований — к инновациям» (Санкт-Петербург, 2015), 3-я всероссийская молодежная школа-семинар "Инновации и

перспективы медицинских информационных систем" ИПМИС (Таганрог, 2013), Всероссийская молодежная научная конференция «Актуальные вопросы биомедицинской инженерии» (Саратов, 2013), Всероссийская научная школа молодых ученых, преподавателей, аспирантов, специалистов «Биомедицинская инженерия» (Санкт-Петербург, 2009, 2010), ведомственных конференциях: 63-70-я конференция профессорско-преподавательского состава СПбГЭТУ «ЛЭТИ» (Санкт-Петербург, 2010-2017).

Внедрение результатов работы

Разработанная система внедрена в лечебный процесс Института Эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова при ведении больных ГСД. Разработанное в ходе исследований мобильное приложение для сбора данных о течении заболевания используется для мониторинга пациентов с заболеваниями ГСД, сахарного диабета 1 типа и синдрома поликистозных яичников в Институте Эндокринологии НМИЦ им. В.А. Алмазова и в СПб ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Санкт-Петербурга.

Результаты диссертационной работы Пустозерова Е.А. внедрены и используются в учебном процессе при реализации бакалаврской образовательной программы по направлению «Биотехнические системы и технологии» в рамках дисциплины «Моделирование биологических процессов и систем» и магистерских образовательных программ «Биотехнические системы и технологии в протезировании и реабилитации» и «Информационные системы и технологии в лечебных учреждениях» по направлению «Биотехнические системы и технологии» в рамках дисциплины «Моделирование в биотехнических системах», а также в практике научных исследований кафедры Биотехнических систем СПбГЭТУ «ЛЭТИ».

Основные результаты работы получены в рамках НИР и НИОКР:

1. Грант РФФИ № 16-07-00599 «Модели, методы и система интеллектуального телемедицинского мониторинга состояния здоровья человека и прогнозирования обострения заболеваний».

2. Грант по приоритетному направлению деятельности РНФ №15-14-30012, наименование «Изучение молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов развития гестационного сахарного диабета и его влияния на плод».

3. НИР ММС/БЭС-136, наименование «Разработка мобильной системы информационной поддержки для удаленного мониторинга пациентов» (госзадание Министерства образования и науки РФ, проект № 3722: Проведение научно-исследовательских работ в рамках международного научно-образовательного сотрудничества по программе «Михаил Ломоносов»).

4. Гранты Санкт-Петербурга для студентов, аспирантов, молодых ученых, молодых кандидатов наук 2010, 2011, 2013 гг. Дипломы ПСП № 10564, 11467, 13388.

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 54 научные работы, из них 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК, 4 – в изданиях Web of Science и Scopus, 15 - в трудах международных научных и

научно-технических конференций, 21 – в трудах всероссийских научно-технических и медицинских конференций, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы из 101 наименования. Основное содержание диссертации изложено на 127 листах, содержит 45 рисунков, 9 таблиц и 1 приложение.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели и задачи исследования, изложены основные научные и практические результаты, выносимые на защиту, приведено краткое содержание глав диссертации.

Первая глава посвящена анализу проблем мониторинга гестационного сахарного диабета, рассмотрены проблемы удаленного мониторинга больных, методического, алгоритмического, технического и программного обеспечения систем удаленного мониторинга больных сахарным диабетом.

Рассмотрены основные причины, обуславливающие актуальность проблемы удаленного мониторинга пациентов с ГСД, произведен анализ современных подходов к выбору критериев оценки состояния больного сахарным диабетом, мониторингу заболевания, их недостатки, рассмотрены методы прогнозирования уровня сахара в крови пациентов с сахарным диабетом, проведен сравнительный анализ существующих подходов к прогнозированию УСК, рассмотрены вопросы выработки рекомендаций пациенту и лечащему врачу. Сформулированы цели и задачи диссертационного исследования.

Во второй главе предложена концепция удаленного мониторинга пациентов с гестационным сахарным диабетом, формируется пространство признаков системы мониторинга, разработана структура системы информационной поддержки больных сахарным диабетом и технология информационного обеспечения врача и пациента.

На начальном этапе исследования были разработаны требования к проектируемой системе информационной поддержки больных ГСД:

- обеспечивать сбор, хранение, обработку, представление, текущий и ретроспективный анализ диагностически значимой информации о течении заболевания и оперативный контроль состояния пациента;
- осуществлять оперативный обмен данными между лечащим врачом и пациентом;
- не оказывать нагрузку на пациента, либо сокращать нагрузку в сравнении с традиционными методами лечения;
- снижать нагрузку на медицинский персонал;
- предотвращать острые осложнения диабета за счет прогнозирования возможных рисков гликемии;
- обеспечивать качественный контроль над заболеванием и эффективности нормализации гликемии за счет применения системы.

Предложена концепция мобильной системы информационной поддержки больных ГСД, реализующая пространственно-распределенные процессы учета

медико-биологической информации пациента, обработку и анализ данных, оценку текущего состояния, контроль, выявление динамики изменения состояния и прогнозирование состояния пациента, обеспечивающая автономную оценку состояния пациента в условиях активной жизнедеятельности, а также контроль и информационную поддержку пациента лечащим врачом удаленно. В основе разработанной структуры лежит принцип проектирования многоуровневой системы мониторинга (уровни носимого устройства регистрации данных, индивидуального мобильного устройства пациента, облачного сервера и персональных средств врача).

Ключевым этапом при построении системы является выбор показателей для мониторинга. Были выделены характеристики, имеющие значение для оценки состояния пациента ГСД и потенциально значимые для прогнозирования гликемии. Они включают 38 показателей для оценки текущего состояния пациента и 59 показателей для прототипирования пациентов, которые разделены на три группы (таблица 1).

Таблица 1. Пространство диагностически значимых показателей при мониторинге гестационного сахарного диабета

Группа показателей	Подгруппы показателей
Биомедицинские сигналы	– сигнал системы непрерывного мониторинга уровня сахара в крови (CGMS – Continuous glucose monitoring system); – физиологические сигналы для оценки физической активности.
Показатели индивидуальных дневников наблюдения	– измерения уровня сахара в крови; – приемы пищи; – инъекции инсулина; – физическая нагрузка; – сон; – измерения уровня кетонурии.
Индивидуальные характеристики пациента	– биометрические характеристики; – данные анамнеза и анкетирования; – данные лабораторных исследований.

Для оценки состояния пациента в соответствии с обоснованным пространством признаков была разработана структура информационного обеспечения системы (рисунок 1). Текущее состояние пациента характеризуется совокупностью показателей, фиксируемых в электронных дневниках наблюдения при помощи специализированного программного обеспечения на персональном устройстве пациента, и показателями, получаемыми при помощи измерительных приборов пациента. В соответствии с данными показателями и индивидуальными характеристиками пациентов при помощи ансамбля математических моделей с предусмотренным алгоритмом динамической подстройки коэффициентов осуществляется прогнозирование гликемии и выработка рекомендаций для пациента и лечащего врача. Настройка коэффициентов прогностических моделей

осуществляется автоматически при поступлении новых данных с устройства пациента.

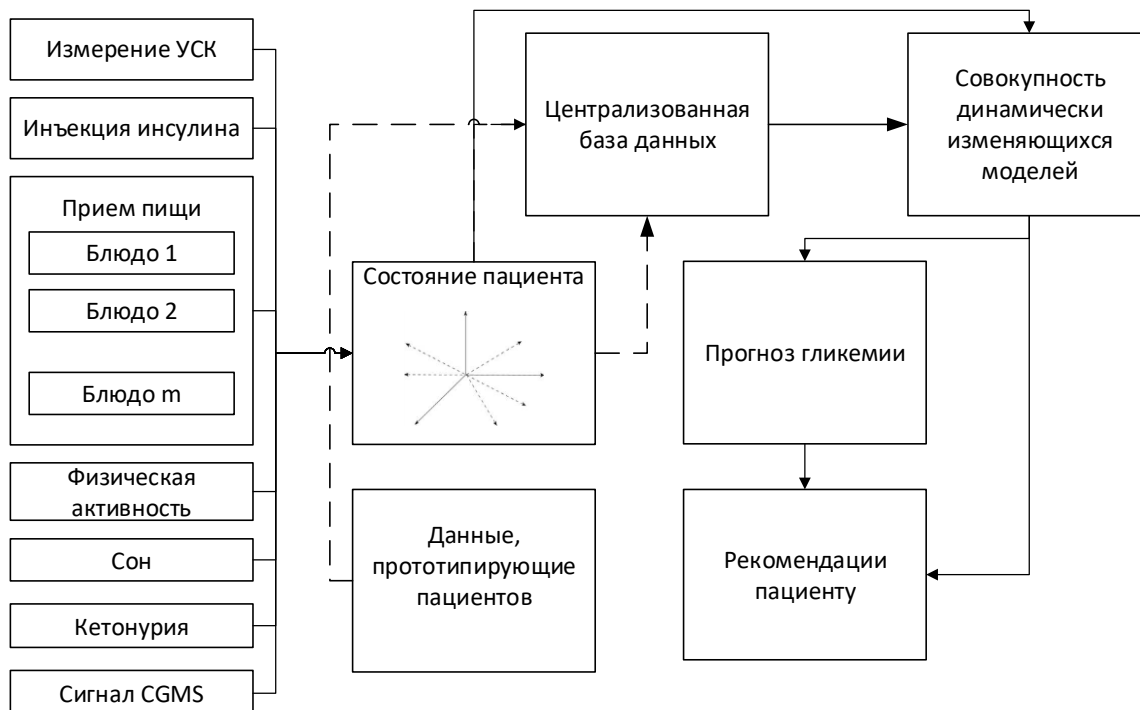


Рисунок 1 - Информационные потоки в системе информационной поддержки больного ГСД

Третья глава посвящена разработке алгоритмов анализа и интерпретации данных, математических моделей для прогнозирования гликемии и выработки рекомендаций по предотвращению риска гипо- и гипергликемических состояний. Рассматриваются вопросы применения алгоритмов машинного обучения для создания прогностических моделей.

Были разработаны алгоритмы обработки данных CGMS и электронных дневников наблюдения, с помощью которых осуществляется сопоставление показателей, характеризующих постпрандиальную гликемическую кривую, и событий, описывающих факторы, вызывающие изменение уровня сахара в крови.

Для выработки рекомендаций по нормализации гликемии необходимо осуществлять предсказание гликемической кривой в постпрандиальном периоде (3 часа после еды), в течение которого возможно превышение значений уровня сахара в крови (УСК). Для этого были разработаны математические модели, осуществляющие предсказание показателей гликемической кривой после еды: площадь под гликемической кривой в течение 1 (AUC60) и 2 (AUC120) часов после еды, значение УСК через час (BG60) после еды, пиковое значение УСК после еды (BGPeak), рост УСК, вызванный приемом пищи (BGRise).

Для решения задачи регрессии в системе используется совокупность многопараметрических линейных регрессионных моделей. Выбор в пользу линейных регрессионных моделей был сделан ввиду высокой интерпретируемости данных и адекватной точности прогнозирования, а также высокой скорости настройки коэффициентов данной модели, что является необходимым условием для автоматического динамического обновления

коэффициентов в ходе работы системы. Выбор значимых входных переменных и подбор коэффициентов осуществлялся методом L1-регуляризации (лассо-регуляризация) с минимизацией среднеквадратической ошибки. Регуляризация позволяет минимизировать переобучение модели и осуществлять адекватное прогнозирование для новых пациентов.

Регуляризация заключается в ограничении нормы вектора весов ω (ограничения на вариабельность решающего правила, которое позволяет избежать переобучения линейной регрессии):

$$\begin{aligned} \|y - X\omega\|^2 &\rightarrow \min_{\omega}, \\ \sqrt{\sum_{j=1}^M |\omega_j|} &\leq b, \end{aligned} \quad (1)$$

где M – число входных переменных.

Задача оптимизации при этом имела вид:

$$\|y - X\omega\|^2 + \lambda \|\omega\| \rightarrow \min_{\omega}, \lambda \geq 0, \quad (2)$$

где y – вектор выходных значений модели, ω – вектор весовых коэффициентов, $X = [x_1, \dots, x_n]$ – совокупность значений признаков для всех объектов в выборке, λ – настраиваемый коэффициент регуляризации.

Решение задачи поиска коэффициентов для модели осуществлялось методом LARS (регрессия наименьших углов). Данный метод оптимизации позволяет находить решения LASSO сразу для всех возможных значений коэффициента регуляризации λ , что значительно сокращает время подбора коэффициентов. Итоговый коэффициент регуляризации λ подбирается в нашей задаче таким образом, чтобы обеспечить минимальное число ненулевых коэффициентов, при котором среднее значение корня среднеквадратической ошибки (RMSE) при кросс-валидации находится в пределах 1 СКО от значения λ , обеспечивающего минимальное значение RMSE. Это позволяет обеспечить достаточную простоту модели при высокой точности прогнозирования.

Для построения прогностических моделей для определения гликемического ответа по CGMS были использованы данные о 909 приемах пищи и соответствующих записях сигнала, полученных в ходе недельного мониторинга 62 испытуемых. Всего для анализа было выделено 97 переменных, включая качественные. Качественные переменные с более чем 2 принимаемыми значениями были преобразованы в несколько фиктивных переменных (dummy variable) для использования их в построении регрессионных моделей. Всего было выделено 127 переменных.

Обучение модели проводилось на выборке из 80% пациентов (50 из 62 пациентов) с применением кросс-валидации с 20 случайными разбиениями на подвыборки.

В ходе подбора коэффициентов из всего пространства признаков были выделены только значимые признаки для каждой конкретной модели (таблица 2). В модели AUC60, AUC120, BG60, BGPeak, BGRise вошли параметры, характеризующие текущий прием пищи ($\omega_{1,6}$), предыдущий прием пищи ($\omega_{7,8}$),

результаты орального глюкозотолерантного теста ОГТТ ($\omega_{8:10}$), результаты биохимических анализов (ω_{11}), результаты анкетирования об образе жизни пациенток ($\omega_{12:16}$).

Таблица 2. Коэффициенты предсказательных регрессионных моделей для прогнозирования характеристик постпрандиального гликемического ответа

К.	Параметр	AUC60	AUC120	BG60	BGPeak	BGRise
ω_0	Константа	1.8130	2.5650	2.1860	3.4590	2.5560
ω_1	УСК перед едой, ммоль/л	0.6877	0.6033	0.4116	0.5959	-0.2533
ω_2	Завтрак, да/нет	0.2927	0.2337	0.2746	0.2832	0.1922
ω_3	Углеводы, граммы	0.0030	0.0034	0.0072	0.0093	0.0077
ω_4	Крахмал, граммы	–	0.0017	–	0.0024	–
ω_5	Углеводы %	0.1951	0.0289	0.0902	–	0.2459
ω_6	Белки %	–	–	–	-0.4503	-0.2184
ω_7	Предш. прием пищи	–	-0.0539	-0.1570	-0.0730	-0.2141
ω_8	Угл. В предш. еде, граммы	–	–	–	-0.0029	–
ω_9	ОГТТ натощак, ммоль/Л	–	–	0.2974	–	–
ω_{10}	ОГТТ чер. 2 ч., ммоль/Л	0.0484	0.0397	0.0356	0.1036	0.0843
ω_{11}	Инсулин, ммоль/Л	–	–	–	0,0021	0,0020
ω_{12}	Спорт при бер., да/нет	-0.1416	–	–	–	–
ω_{13}	Подъем по лестн. при бер., да/нет	-0.0497	-0.1938	-0.1860	-0.0364	–
ω_{14}	Ходьба при бер., да/нет	–	-0.1062	-0.0864	-0.3349	-0.2251
ω_{15}	Бобовые при бер., да/нет	–	–	–	-0.2184	-0.3120
ω_{16}	Кофе при бер., да/нет	0.0025	0.1173	0.0738	0.0311	0.0583

При оценке полученной модели на тестовой выборке из данных 20% испытуемых (12 из 62 испытуемых), принявших участие в исследовании, были использованы оценки корреляции (R), корня среднеквадратической ошибки (RMSE), средней абсолютной ошибки (MAE), средней относительной ошибки (MAPE), в соответствии с которыми был сделан вывод об адекватной предсказательной способности разработанных моделей (таблица 3). Для предсказания пиковых значений гликемии также был применен метод оценки эффективности точечных предсказаний гликемии с использованием сетки Кларка. На сетке Кларка ни одно из значений не попало в зону опасных ошибок (80,0% предсказаний в зоне А, 20,09% в зоне В, 0% в зонах С, D, E).

Все используемые в работе системы модели показали адекватную для принятия решений о компенсации гликемии точность. Сравнивая точность прогнозирования разработанных моделей с моделями, представленными в

научной литературе, можно сделать вывод о сопоставимой, либо лучшей точности прогнозирования по основным характеристикам (R, RMSE, MAE, MAPE) со всеми рассмотренными моделями. С учетом того, что разработанные в ходе исследования модели являются одними из наиболее простых для интерпретации, требуют наименьшее время настройки коэффициентов, что отвечает поставленному требованию о динамической подстройке коэффициентов модели, можно сделать вывод об адекватности разработанного подхода к построению прогностических моделей гликемической кривой.

Таблица 3. Оценка эффективности прогнозирования регрессионных моделей

Прогноз	Выборка	R	RMSE, ммоль/л	MAE, ммоль/л	MAPE, %
AUC60	Тест.	0,80	2,90	2,39	9,3
	Обуч.	0,78	2,40	1,87	6,4
AUC120	Тест.	0,69	3,18	2,47	9,2
	Обуч.	0,78	2,42	1,88	6,3
BG60	Тест.	0,65	0,87	0,69	12,8
	Обуч.	0,73	0,68	0,53	8,6
BGPeak	Тест.	0,65	0,87	0,69	11,1
	Обуч.	0,79	0,62	0,49	7,3
BGRise	Тест.	0,56	0,92	0,70	NA*
	Обуч.	0,66	0,67	0,51	NA*

*Не проводилось ввиду ограниченности оценки MAPE на значениях, близких к нулю

Метод оказания удаленной информационной поддержки основан на анализе прошедших событий, характеризующих состояние пациента в настоящий момент времени, в первую очередь, последнего приема пищи, и прогнозирования УСК пациента на ближайшее время. На основе результатов предсказания будущих значений УСК вырабатываются рекомендации по компенсации гликемии. Рекомендации о компенсации гликемии осуществлялись на основе полученных прогностических оценок параметров гликемической кривой в соответствии с решающими правилами, разработанными совместно со специалистами-эндокринологами на основе медицинских протоколов. В случае значительного превышения УСК через час после еды рекомендована инъекция инсулина, при незначительном превышении рекомендована легкая физическая нагрузка после приема пищи.

Четвертая глава посвящена вопросам реализации системы и ее клинической апробации. Приводится описание программной реализации системы, описание этапов клинической апробации системы, обработка экспериментальных данных и анализ результатов, представлен вывод об эффективности применения системы в клинической практике.

Экспериментальный образец системы включает разработанное в ходе исследования специализированное программное обеспечение «ДиаКомпаньон» для ведения электронных дневников наблюдения, систематизации электронных

записей и пересылки данных врачам; программное обеспечение для автоматизированной обработки и систематизации данных пациентов на централизованном сервере и ПК врача, методики обработки данных пациентов.

Апробация системы осуществлялась на базе Института Эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова при участии сотрудников НИЛ эндокринных заболеваний у беременных. В исследовании принимали участие группа беременных с ГСД и контрольная группа беременных без ГСД. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (№119 от 13.07.15).

Апробация системы проходила в ходе двух экспериментальных исследований. В ходе первого этапа апробации было проведено недельное мониторирование УСК с использованием системы CGMS (Medtronic Carelink iPro) с параллельной фиксацией событий в индивидуальных электронных дневниках наблюдения. Предварительно также были проведены медицинский осмотр, лабораторные исследования и анкетирование пациенток для осуществления прототипирования пациентов. В исследовании приняло участие 62 испытуемых (49 больных ГСД и 13 контрольной группы). Были получены данные, использованные для построения прогностических моделей характеристик постпрандиальной гликемической кривой (всего 909 постпрандиальных записей гликемии с электронными записями о приемах пищи).

В ходе второго исследования осуществлялось длительное мониторирование пациенток в течение второго и третьего триместра беременности с ведением электронных дневников наблюдения. В исследовании приняло участие 317 испытуемых. Критерием эффективности системы являлось достижение статистически значимых улучшений в группе пациентов, использующих систему для нормализации уровня сахара в крови на поздних сроках беременности. Было получено статистически значимое ($p = 0.04$) снижение среднего УСК после обеда в группе, использовавшей разработанную систему, а также статистически значимое увеличение длительности периода мониторирования по всем видам записей в дневниках наблюдения, являющееся следствием повышенной мотивации пациенток, использующих приложение.

Была произведена оценка удобства использования системы врачами и пациентами в ходе анкетирования и оценка обеспечения системой мотивации пациентов для контроля гликемии, результаты которой выражаются в частоте ведения записей для контроля заболевания. Пациенты, использующие систему, в ходе анкетирования отметили высокую степень удобства и полезности системы (8,6 баллов из 10). Врачи НМИЦ центра им. В.А. Алмазова, принимавшие участие в исследовании, отметили высокое удобство пользования системой в сравнении с традиционными методами ведения больных ГСД.

В заключении резюмируются основные результаты работы, представлено обобщение основных научных и практических результатов диссертационной работы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Решение задач, сформулированных в диссертационной работе, направлено на разработку мобильной системы информационной поддержки больных гестационным сахарным диабетом, обеспечивающей повышение эффективности контроля уровня сахара в крови у пациентов с гестационным сахарным диабетом.

Представленная в работе разработка идет в ключе современного представления о персонифицированной медицине, представляющей новую технологию взаимодействия пациента и врача.

В результате проведения исследований доказана эффективность применения системы информационной поддержки больных ГСД и получены следующие результаты:

1. Предложена концепция мобильной системы информационной поддержки больных ГСД, реализующая пространственно-распределенные процессы учета медико-биологической информации пациента, обработку и анализ данных, оценку текущего состояния, контроль, выявление динамики изменения состояния и прогнозирование состояния пациента, обеспечивающие автономную оценку состояния пациента в условиях активной жизнедеятельности, а также контроль и информационную поддержку пациента лечащим врачом удаленно.

2. Сформировано пространство информативных признаков системы, включающих следующие группы показателей: показатели, характеризующие особенности метаболизма глюкозы конкретного человека, и показатели, описывающие текущее состояние пациента, включающие биомедицинские сигналы и данные индивидуальных дневников наблюдения, совокупность которых позволяет в динамике оценивать состояния пациента, осуществлять прогнозирование УСК в краткосрочной перспективе и оценивать характер течения заболевания с целью корректировки программы лечения в долгосрочной перспективе.

3. Разработан метод оказания удаленной информационной поддержки больного ГСД на основе анализа динамически изменяющегося состояния пациента, методики обработки и анализа информации, позволяющие сформировать рекомендации в соответствии с прогнозируемым на основе разработанного комплекса показателей УСК пациента.

4. Построены математические модели для прогнозирования показателей постпрандиального гликемического ответа, решающие правила для выработки рекомендаций по достижению нормогликемии и критерии оценки эффективности применения системы при клинической апробации.

5. Разработана структура системы информационной поддержки, обеспечивающая повышение эффективности контроля УСК пациентов на основе предложенных прогностической модели и ретроспективных методов анализа изменения состояния больных.

6. Разработан и внедрен в клиническую практику экспериментальный образец мобильной системы удаленной информационной поддержки больного ГСД в соответствии со структурой, обеспечивающей повышение эффективности

контроля УСК пациентов с применением предложенных прогностической модели и методов анализа состояния больных.

7. Проведена клиническая апробация разработанной системы на группе из более 300 пациенток с ГСД, с участием врачей-эндокринологов Института Эндокринологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, результаты которой подтвердили обоснованность, достоверность и работоспособность предложенных моделей и алгоритмов, эффективность работы мобильной системы информационной поддержки больных ГСД.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Результаты диссертационного исследования (структура системы, алгоритмы обработки данных, прогностические модели, методики обработки данных, разработанное программное обеспечение, реализующие разработанную систему) могут быть использованы при построении систем удаленного мониторинга состояния пациентов с другими заболеваниями, телемедицинских систем диагностического назначения для осуществления дистанционного мониторинга здоровья пациентов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с совершенствованием алгоритмов информационной поддержки пациентов с учетом большего количества релевантных данных о текущем состоянии пациента, поиском методов дальнейшего повышения точности прогнозирования гликемии, решением вопросов интеграции системы удаленного мониторинга с информационными системами лечебных учреждений.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. Пустозеров Е.А., Попова П.В., Болотько Я.О, Юлдашев З.М. Программный комплекс для автоматизированной обработки сигналов CGMS и электронных дневников наблюдения. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2016. № 8. С. 38-43.

2. Юлдашев З.М., Пустозеров Е.А., Анисимов А.А. Многоуровневая интеллектуальная система удаленного мониторинга состояния здоровья людей с хроническими заболеваниями. // Биотехносфера. 2016. № 3 (43). С. 2-8.

3. Пустозеров Е.А., Юлдашев З.М. Модель и метод оценки расходуемой пациентом энергии для контроля метаболического баланса организма. // Биотехносфера. 2015. № 4 (40). С. 21-24.

4. Пустозеров Е.А. Мобильные телемедицинские системы для наблюдения за больными сахарным диабетом. // Инженерный вестник Дона. 2014. № 4. С. 32.

5. Пустозеров Е.А., Юлдашев З.М. Дистанционный мониторинг состояния больных сахарным диабетом. // Медицинская техника. 2014. № 2. С. 15-18.

6. Пустозеров Е.А., Юлдашев З.М. Метод и система для информационной поддержки пациента – больного сахарным диабетом. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2013. № 11. С. 16-20.

7. Пустозеров Е.А., Юлдашев З.М. Система mHealth для информационной поддержки больного сахарным диабетом. // Биотехносфера. 2013. № 1. С. 39-44.

8. Пустозеров Е.А., Юлдашев З.М. Телемедицинская система оценки риска заболевания сахарным диабетом. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2011. № 5. С. 61-65.

Публикации, входящие в перечень изданий базы Web of Science

1. Попова П.В., Ткачук А.С., Пустозеров Е.А. и др. Параметры образа жизни и риск гестационного сахарного диабета: что можно изменить? // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 85-92.

Публикации, входящие в перечень изданий базы Scopus

1. Pustozero E., von Jan U., Albrecht U-V. Evaluation of mHealth Applications Quality Based on User Ratings. // Studies in Health Technology and Informatics. 2016. Volume 226. P. 237-240.

2. Pustozero E., von Jan U., Albrecht U-V. Evaluation of mHealth Applications Security Based on Application Permissions. // Studies in Health Technology and Informatics. 2016. Volume 226. P. 241-244.

3. Pustozero E.A., Yuldashev Z. M. A Remote Monitoring System for Diabetes Patients. // Biomedical Engineering. July 2014. Volume 48, Issue 2. P. 74-77.

Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013617246. Мобильное приложение информационной поддержки больного сахарным диабетом diaCompanion (diaCompanion). / Пустозеров Е.А. (RU), Юлдашев З.М. (RU). Правообладатель: СПбГЭТУ «ЛЭТИ» (RU). Заявка №2013615039. Дата поступления: 18 июня 2013 г. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 06 августа 2013 г.

Публикации в других изданиях

Ниже представлен список наиболее значимых публикаций по теме диссертации:

1. P. Popova, L. Vasilieva, E. Pustozero et al. Expression of leptin receptor gene in HUVECs related to degree and duration of intrauterine hyperglycaemia. // Diabetologia. 60 (Suppl 1). Abstracts of the 53rd Annual Meeting of the EASD. Lisbon, 2017. P. 278.

2. A. Tkachuk, L. Vasileva, E. Pustozero et al. Measurement of GLUT4 gene expression in human umbilical vein endothelial cells at gestational diabetes mellitus. // 5th ENEA workshop Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility. Abstracts. Saint Petersburg, 2017. P. 67-68.

3. E. Pustozero, P. Popova, Y. Bolotko et al. Evaluation of relationship between postprandial blood glucose curve and food intake characteristics in gestational diabetes patients. // 5th ENEA workshop Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility. Abstracts. Saint Petersburg, 2017. P. 5-6.

4. Ткачук А.С., Васильева Л.Б., Пустозеров Е.А. и др. Изменение экспрессии гена, кодирующего глюкокортикоидный рецептор, в эндотелиальных клетках пупочной вены при гестационном сахарном диабете. // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Актуальные проблемы эндокринологии". Тезисы. Санкт-Петербург, 2017. С. 18.

5. Пустозеров Е.А., Попова П.В., Ткачук А.С. и др. Влияние синдрома поликистозных яичников на гликемический ответ у пациенток с гестационным сахарным диабетом и с нормальной толерантностью к глюкозе. // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Актуальные проблемы эндокринологии". Тезисы. Санкт-Петербург, 2017. С. 4.

6. Пустозеров Е.А. Энергоэффективная структура для системы поддержки принятия решения пациентов с сахарным диабетом. // Энергосбережение и эффективность в технических системах. Материалы IV международной научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов. 2017. С. 508-509.

7. E. Pustozero, P. Popova, Y. Bolotko et al. Remote monitoring of diet for patients with gestational diabetes using a specialized mobile app diary. // Diabetes Technology & Therapeutics. February 2017, 19 (S1). P. A-94.

8. Е.А. Pustozero. The Development of Software for Health Related Apps Evaluation. // Сборник материалов научного семинара стипендиатов программ «Михаил Ломоносов» и «Иммануил Кант» 2015–2016 года = Materialien zum wissenschaftlichen Seminar der Stipendiaten der Programme «Michail Lomonosov» und «Immanuel Kant» 2015/2016. №12 (2016). Сборник статей. Германская служба академических обменов (DAAD). М.: ФЛИНТА, 2017.С. 118–125.

9. Хайрбаева Л.М., Пустозеров Е.А., Попова П.В. и др. Применение регрессионной модели для прогнозирования гликемии у больных гестационным сахарным диабетом. // V научно- практическая конференция с международным участием «Наука настоящего и будущего». Сборник материалов. 2016. С. 299-301.

10. Пустозеров Е.А., Попова П.В., Ткачук А.С. и др. Применение мобильного приложения с дневником наблюдения в клинической практике лечения гестационного сахарного диабета. // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. № 5. С. 32-33.

11. Пустозеров Е.А., Попова П.В. Мобильное приложение для оценки пищевого рациона и профиля гликемии: возможности и перспективы. // Трансляционная медицина. Тезисы. Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии». Санкт-Петербург, 2016. С. 43.

12. Пустозеров Е.А., Попова П.В. Применение мобильных технологий для мониторинга беременных с гестационным сахарным диабетом. // Вестник аритмологии: сборник тезисов XII международного конгресса «КАРДИОСТИМ». Санкт-Петербург, 2016. С. 225, 266.

13. Пустозеров Е.А., Анисимов А.А., Юлдашев З.М. Телемедицинская система удаленного мониторинга состояния здоровья людей с хроническими заболеваниями. // XII международная научная конференция “Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии - ФРЭМЭ-2016”. Суздаль, 2016. С. 88-92.

14. Anisimov A., Pustozero E., Yuldashev Z. Intelligent remote health monitoring system for patients with chronic diseases. // Proceeding of the 12th Russian-German Conference on Biomedical Engineering RGC-2016. Suzdal, 2016. P. 18-22.

15. Пустозеров Е.А. Автоматизированная система сбора данных и мониторинга состояния беременных с гестационным сахарным диабетом. // XXVIII Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых

ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы (БИОМЕДСИСТЕМЫ – 2015)». Материалы конференции. Рязань, 2015. – С. 262 – 265.

16. Pustozero E.A. Mobile Information Support System for Diabetes Patients. // Scientific symposium on sensors and sensor networks: Sense. Enable. SPITSE. Ilmenau, 2014.

17. Пустозеров Е.А., Попова П.В., Юлдашев З.М. Система для удаленного наблюдения за больными гестационным сахарным диабетом. // Трансляционная медицина. Тезисы. Юбилейная научная сессия «От трансляционных исследований – к инновациям в медицине». Санкт-Петербург, 2014. С. 91-92.

18. Pustozero E.A. Mobile telemedicine system for distant monitoring of diabetes outpatients. // X Russian-German conference on biomedical engineering. Saint Petersburg, 2014. P. 223-224.

19. Пустозеров Е.А., Юлдашев З.М. Система мониторинга и прогнозирования течения диабета на основе моделей динамического баланса метаболизма глюкозы и энергии. // Вестник аритмологии: сборник тезисов XI международного конгресса «КАРДИОСТИМ». Санкт-Петербург, 2014. С. 241.

20. Пустозеров Е.А. Мобильная система информационной поддержки больного сахарным диабетом. // Актуальные вопросы биомедицинской инженерии. Сборник материалов Всероссийской молодежной научной конференции. Саратов, 2013. С. 170-176.

21. Пустозеров Е.А. Динамическая модель гомеостаза глюкозы. // III Всероссийская молодежная школа-семинар «Инновации и перспективы медицинских информационных систем». Тезисы трудов. Таганрог, 2013. С. 156-158.

22. Пустозеров Е.А. Система сбора и анализа медицинской информации больных сахарным диабетом. // Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы» («БИОМЕДСИСТЕМЫ - 2011»). Материалы конференции, Часть 2. Рязань, 2012. С. 112-115.

23. Пустозеров Е.А., Юлдашев З.М. Алгоритмы расчета оптимальных доз инсулина для больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. // Вестник аритмологии: тезисы докладов X Международного славянского Конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ». Санкт-Петербург, 2012. С. 129.

24. Пустозеров Е.А. Переносное устройство для мониторинга состояния больного сахарным диабетом. // XIV Международная конференция по мягким вычислениям и измерениям SCM-2011. Сборник докладов. 2011. Т. 2. С. 105-107.

25. Пустозеров Е.А. Метод и система для контроля и управления содержанием сахара в крови. Вестник аритмологии. // Труды 9 Международного славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ». Санкт-Петербург, 2010. С. 175.

Методические указания

1. Pustozero E.A. Simulation in Bioengineering Systems: Laboratory workbook. SPb.: SPbETU «LETI» Publishing House «LETI», 2017. 48 p.