

УДК 616.37-07

О. Г. ЖАРИКОВ, А. А. ЛИТВИН

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ
В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Гомельская областная клиническая больница, Беларусь

(Поступила в редакцию 03.09.2008)

Введение. Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) из года в год неуклонно растет. Больные ОП составляют 5–10% от общего числа пациентов хирургического профиля. В 15–20% заболевание носит некротический характер. С развитием панкреонекроза у 40–70% больных происходит инфицирование очагов некротической деструкции. Доля инфекционных осложнений среди причин летальности составляет не менее 80% [1].

Другое не менее тяжелое заболевание – рак поджелудочной железы (РПЖ). В странах Западной Европы аденокарцинома поджелудочной железы занимает четвертое место среди причин смерти от рака, и пациенты с таким диагнозом имеют самую низкую пятилетнюю выживаемость – менее 1% [9]. Поскольку заболевание характеризуется быстрым местным либо метастатическим распространением опухолевого процесса, для повышения выживаемости должны быть найдены более эффективные диагностические и прогностические методы.

Общезвестно, что диагностика и прогнозирование ОП и РПЖ – двух потенциально опасных для жизни заболеваний вызывают определенные трудности. Существующие в настоящее время шкалы-системы оценки тяжести состояния, а также системы прогнозирования осложнений и исходов не могут удовлетворить все возрастающей потребности в полноценной и своевременной диагностике и прогнозе. Раннее распознавание стадии течения заболевания и прогнозирование возможных осложнений является актуальной проблемой в хирургии поджелудочной железы.

Искусственные нейронные сети. В медицине, по данным ряда исследователей [2–4], наибольшую практическую значимость среди методов прогнозирования и интерпретации диагностических исследований имеют искусственные нейронные сети (ИНС), способные решать слабо структурированные и плохо формализованные задачи.

ИНС (*англ.* artificial neural networks) – это область искусственного интеллекта, в которой для обработки сигналов используются явления, аналогичные происходящим в нейронах живых существ [10]. Важнейшее свойство нейронных сетей, свидетельствующее об их огромном потенциале и широких прикладных возможностях, заключается в их способности к обучению и обобщению полученных знаний. Сеть обладает чертами так называемого искусственного интеллекта. Натренированная на ограниченном множестве обучающих выборок, она обобщает накопленную информацию и просчитывает ожидаемую реакцию применительно к данным, не обработанным в процессе обучения. Для ИНС характерен принцип параллельной обработки сигналов, что достигается путем объединения большого числа нейронов в так называемые слои и соединения, определенным образом связывающие нейроны различных слоев (рис. 1). Теоретически число слоев и число нейронов в каждом слое может быть произвольным, однако фактически оно ограничено ресурсами компьютера, и чем сложнее ИНС, тем масштабнее задачи она в состоянии решать. Прочность синаптических связей модифицируется в процессе извлечения знаний из обучающего набора данных (режим обучения), а затем используется при получении результата на новых данных (режим исполнения) [4, 5].

Основным отличием метода ИНС от всех остальных методов прогнозирования является возможность конструирования экспертных систем самим врачом-специалистом, который может передать нейронной сети свой индивидуальный опыт, опыт своих коллег или обучать сеть на реальных данных, полученных путем наблюдений. Нейронные сети оказываются способными принимать решения, основываясь на выявляемых ими скрытых закономерностях в многомерных данных. При этом ИНС не программируются, т. е. не используют никаких правил вывода для постановки диагноза, а обучаются делать это на примерах. В приложении к медицинской диагностике ИНС дают возможность значительно повысить специфичность метода, не снижая его чувствительности [11].

Для классификации и распознавания образов сеть обучается важнейшим их признакам, таким как геометрическое отображение точечной структуры изображения, относительное расположение важнейших элементов образа, компоненты преобразования Фурье и другие подобные факторы. В процессе обучения выделяются признаки, отличающие образы друг от друга, которые и составляют базу для принятия решений об отнесении образов к соответствующим классам [2]. Данный метод представляет собой нелинейную систему, позволяющую гораздо лучше классифицировать данные, чем обычно используемые линейные методы. На рис. 2, 3 продемонстрированы основные принципы линейной и нелинейной классификации [10].

Классификация и прогноз острого панкреатита. Стратификация степени тяжести ОП по одним клиническим данным затруднительна. Быстрое распознавание тяжелой формы ОП необходимо для своевременного начала лечения. Создано несколько прогностических систем, основанных на подсчете баллов: Ranson [12], Glasgow [13], Balthazar [14], APACHE II [15] и система, принятая на симпозиуме в Атланте в 1992 г. [16]. Недавнее отнесение фактора тучности к системе APACHE II (APACHE-O) подчеркивает тот факт, что тучность (весомассовый индекс более 30 кг/м^2) является независимым фактором риска при ОП. Пожилой возраст и гипотонию при госпитализации также относят к общим факторам, связанным с более неблагоприятным прогнозом [17].

Широкому применению вышеуказанных систем препятствует то, что некоторые из клинических данных могут быть собраны только по истечении 48 ч после госпитализации. В идеале прогностический тест для оценки тяжести ОП должен представлять собой одно недорогое исследо-

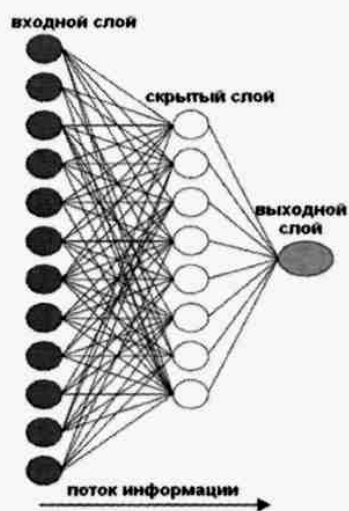


Рис. 1. Схематическое строение искусственной нейронной сети

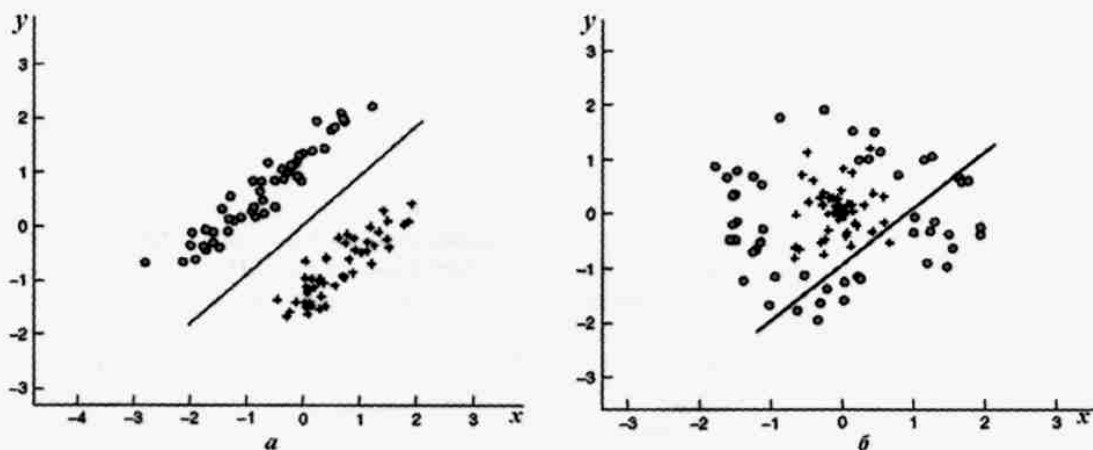


Рис. 2. Линейная классификация данных: а – правильная; б – неправильная

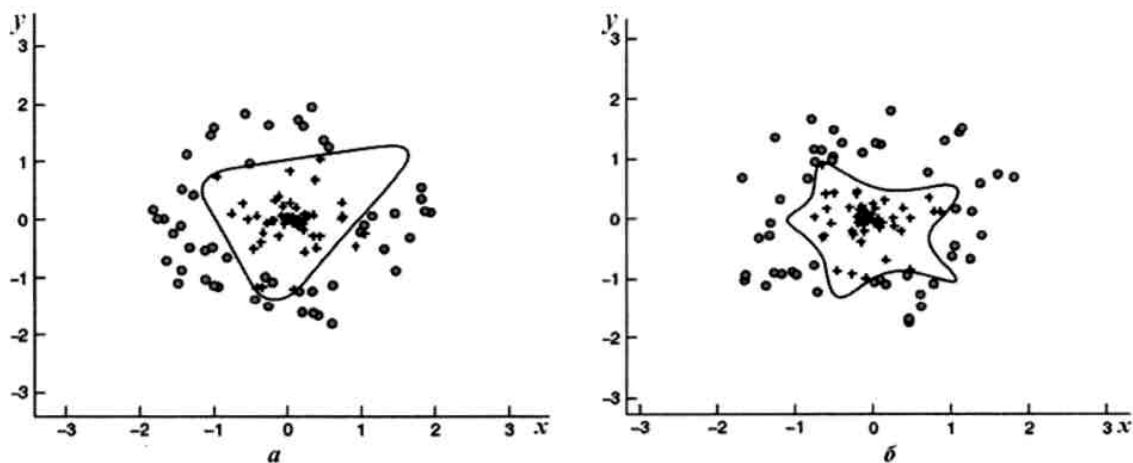


Рис 3. Нелинейная классификация данных: *a* – практически полная; *б* – полная

вание, выполнение которого возможно уже на стадии поступления пациента в стационар. Из выявленных нескольких отдельных биомаркеров ОП чаще всего используется С-реактивный белок (СРБ). Он имеет независимую прогностическую ценность [18], но как маркер неэффективен в течение первых 48–72 ч заболевания [19]. Концентрация панкреатической липазы в сыворотке крови достигает максимума в течение 24 ч и имеет большую диагностическую значимость по сравнению с амилазой крови [20]. Увеличение гематокрита создает угрозу для микроциркуляции в поджелудочной железе и поэтому является надежным маркером тяжелого ОП [21]. Определение трипсиноген-активированного пептида в моче может с высокой степенью точности предсказать тяжелое течение ОП уже через 24 ч после начала болезни [22], так как превращение трипсиногена в трипсин является одним из первых сигналов о развитии системного воспалительного ответа.

Следует, однако, отметить, что большинство из вышеперечисленных систем и диагностических тестов обладает недостатками, препятствующими их широкому клиническому применению: чувствительность, специфичность и прогностическая точность балльных систем подсчета невысоки [23, 24], системы громоздки и трудоемки [25]. Кроме того, в случаях принятия решений о срочном хирургическом вмешательстве получение показателей, входящих в интегральные шкалы, не всегда доступно, что связано с возможностями лабораторных служб конкретного лечебного учреждения, а также с длительностью проведения ряда исследований [6, 7]. Основным недостатком определения лабораторных маркеров тяжелого ОП – их дороговизна и малодоступность [24].

ИНС при остром панкреатите. Нелинейный принцип работы ИНС позволяет лучше отразить взаимоотношения между факторами риска и результатом, а обработка ею доступных данных без задержки во времени создает альтернативу традиционным системам подсчета. Учитывая высокую летальность от тяжелого ОП, система, которая может точно предсказывать риск неблагоприятного исхода, чрезвычайно необходима.

Первую попытку диагностики тяжелого ОП на основе ИНС предприняли S. C. Kazmierczak et al. (1993) путем анализа активности панкреатических ферментов сыворотки крови [26]. Панкреатическая липаза оказалась лучшим прогностическим фактором тяжелого ОП, ее диагностическая точность составила 85%. Точность амилазы сыворотки крови очень низка, комбинация же липазы и амилазы не позволила увеличить диагностическую точность созданной ИНС.

Целью исследования W. E. Pofahl et al. (1998) было нейросетевое прогнозирование длительности пребывания больного в стационаре [27], которая расценивалась как маркер степени тяжести ОП. Многослойный перцептрон был обучен на данных 156 отобранных путем рандомизации пациентов с ОП и протестирован на 39 больных. Чувствительность нейронной сети, которая правильно предсказала пребывание пациента в больнице (более 7 дней), составила 75%. Прогноз

ИНС был сравнен с показателями систем Ranson и APACHE II, подсчитанными при госпитализации и через 48 ч после нее. Прогностическая значимость ИНС оказалась более высокой.

В исследовании M. T. Keogan et al. (2002) нейросетевая модель была использована для предсказания длительности лечения дольше средней – 8,4 дня [28]. Поскольку большое количество входных переменных относительно сравнительно небольшого числа пациентов ($n = 92$) создавало риск сверхсоответствия обучающему набору данных, число переменных было сокращено с 23 до 5 (дефицит жидкости, уровень креатинина сыворотки, наличие тяжелого сопутствующего заболевания, артериальное давление и уровень кальция сыворотки крови). Выявленные при компьютерной томографии (КТ) 12 признаков были объединены в 1, характеризующий степень воспаления. Вышеперечисленные данные были подвергнуты нейросетевому и линейному дискриминантному анализу (ЛДА). И ИНС, и ЛДА показали значительно более точный результат, чем шкалы Ranson и Balthazar. Авторы полагают, что объединение этих шкал позволит повысить прогностическую точность. Недостатком данной модели ИНС являлось то, что она была обучена и протестирована на одном и том же наборе данных, поэтому результаты этого исследования должны быть проверены на других данных [28].

К. I. Halonen et al. (2003) разработали две модели для прогнозирования летального исхода при тяжелом ОП [29]. В первой модели («LR4») фатальный исход прогнозировался методом логистической регрессии на основании анализа четырех показателей – возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии, дыхательной недостаточности и наивысшего уровня креатинина крови в течение 72 ч. Во вторую модель («ANN8») помимо вышеупомянутых переменных включено еще четыре: необходимость вазопрессорной поддержки, пол, ВМИ и самый низкий уровень гемоглобина в течение первых 72 ч. Прогностическая точность различных моделей была сравнена при помощи ROC-анализа. «LR4» и «ANN8» показали большую прогностическую точность, чем шкалы Ranson, Glazgow и APACHE II, причем простая модель «LR4» имела самую высокую точность.

В 2007 г. R. Mofidi et al. [30] разработали нейросетевую модель для классификации тяжести ОП и предсказания летального исхода, которая базировалась на 10 клинических параметрах (возраст, гипотония, SIRS, PaO_2 , ЛДГ, глюкоза, мочевины, кальций, гематокрит и число лейкоцитов), определенных при госпитализации и через 48 ч после нее. Эта модель показала существенно лучшие результаты, чем системы APACHE II и Glazgow. Данная работа отличается от рассмотренных выше тем, что в ней проведен анализ чувствительности для отбора входных параметров сети с большей прогнозирующей ценностью. Кроме того, исследование выгодно отличается включением большого количества пациентов ($n = 664$), а также тем, что обучение и верификация были выполнены на различных наборах данных. Не менее важным преимуществом является то, что все 10 входных переменных доступны для лечащего врача в течение первых 6 ч после госпитализации, что предпочтительнее для клинического использования.

Разработанная нами нейросетевая модель основана на исследовании общедоступных клиничко-лабораторных данных 1610 пациентов с ОП [8]. ИНС включает два функциональных блока. Первый предназначен для прогнозирования инфицированного панкреонекроза в течение первых 24 ч после госпитализации. При помощи генетического алгоритма отбора входных данных (Genetic Algorithm Input Selection) было выделено 12 наиболее значимых входных параметров: время от начала заболевания, «ранние» операции в анамнезе (в случае перевода из других больниц после выполненной лапаротомии в ранние сроки), выраженный болевой синдром, индекс массы тела, частота пульса и дыхания, острые жидкостные скопления в брюшной полости (по данным УЗИ или КТ) или пальпируемый инфильтрат, вздутие живота, число палочкоядерных форм нейтрофилов, уровень глюкозы и мочевины сыворотки крови, эффективность комплексного лечения в течение 24 ч после госпитализации. Проведенный ROC-анализ продемонстрировал отличные прогностические возможности созданной сети: чувствительность – 94,7%, специфичность – 96,8, точность – 94,7%, площадь под ROC-кривой – 0,97.

Второй функциональный блок ИНС предназначен для непосредственной диагностики развившихся гнойных осложнений и выявления показаний для оперативного вмешательства. Он основан на анализе 14 входных параметров: время от начала заболевания (сут), стационарное ле-

чение ОП в анамнезе, «ранние» операции в анамнезе, индекс массы тела, температура тела, частота дыхания, пульс, вздутие живота, наличие инфильтрата (жидкостных скоплений), СОЭ, лейкоциты крови, число палочкоядерных форм лейкоцитов, глюкоза, мочевины. Диагностический потенциал сети высок: чувствительность, специфичность и точность составили 94,5%, площадь под ROC-кривой – 0,99.

Ранняя диагностика и прогнозирование РПЖ. Хирургическое удаление опухоли до настоящего времени остается единственным действенным средством в лечении РПЖ. По литературным данным, группу риска по РПЖ составляют лица, больные хроническим алкоголизмом, идиопатическим и другими ненаследственными хроническими панкреатитами [31–33], пациенты с различными генетическими аномалиями [34–36], а также родственники больных с наследственным панкреатитом [37, 38]. РПЖ – возрастное заболевание: более 80% пациентов составляют лица в возрасте 60–80 лет. Курение удваивает риск заболевания РПЖ [35]. Диета, богатая мясными, рыбными и жирными продуктами в сочетании с низким потреблением фруктов и овощей, рассматривается как экологический фактор риска заболевания [39, 40]. В литературе также отмечена связь между индексом массы тела и риском развития РПЖ [35].

Таким образом, наличие факторов риска РПЖ диктует необходимость создания надежного прогностического протокола [41, 42]. В настоящее время считается, что стадия опухоли и радикальность операции – самые важные прогностические факторы РПЖ. Сывороточные маркеры опухолевого процесса, такие как кальций и СРБ, имеют прогностическую ценность для контроля лечения [43, 44].

Иммуногистохимический анализ опухолей выявил несколько интересных маркеров, которые могут быть использованы для прогноза. Например, высокая экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста предсказывает ранний рецидив рака и плохой прогноз после операции [45]. Экспрессия циклооксигеназы 2 также коррелирует с плохим прогнозом при РПЖ, особенно для прооперированных пациентов [46].

Поскольку ранняя диагностика РПЖ очень важна для улучшения результатов лечения пациентов с РПЖ, необходим поиск новых диагностических методов и тестов. Ранние признаки РПЖ разрозненны и несколько размыты. Визуализация опухоли при помощи КТ или ультразвукографии не является идеальной, так как позволяет увидеть уже образовавшуюся опухоль, причем определенных размеров. Поэтому должны быть созданы новые диагностические модели, основанные на анализе маркеров сыворотки крови, других диагностических тестов с помощью ИНС [47].

ИНС при раке поджелудочной железы. Диагностика псевдотуморозного панкреатита и панкреатической аденокарциномы при помощи КТ или эндоскопической ультразвукографии часто вызывает затруднения, что иногда приводит к неоправданной гастропанкреатодуоденальной резекции. Поэтому возможности искусственного интеллекта для дифференциальной диагностики этих заболеваний могут быть полезными для клиницистов. В 2001 г. I. D. Norton et al. [48] разработали ИНС, позволяющую проводить дифференциальную диагностику хронического панкреатита (ХП) и аденокарциномы поджелудочной железы на основе автоматизированного анализа эндоскопических ультразвукограмм. Достигнута чувствительность выявления малигнизации в 100% случаев, суммарная диагностическая точность составила 80%.

Дифференциальный диагноз ХП и РПЖ также был целью исследований М. Ikeda et al. и Т. Mattfeldt et al. Работа М. Ikeda et al. (1997) базировалась на нейросетевом анализе компьютерных томограмм ПЖ, ИНС обучена на КТ-данных 32 пациентов с псевдотуморозным панкреатитом и 76 больных с аденокарциномой поджелудочной железы [49]. Т. Mattfeldt et al. (2000) обучили нейронную сеть анализу гистологических срезов поджелудочной железы пациентов с ХП и РПЖ [50].

К. Okon et al. (2001) разработали нейросетевую модель для классификации внутривисцеральных пролиферативных повреждений поджелудочной железы на основе анализа структуры хроматина [51]. ИНС смогла правильно классифицировать 73% указанных изменений.

В 2005 г. К. Honda et al. провели спектральный анализ экспрессии генов на основе ИНС у здоровых людей и у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы [52]. Диагностическая способность модели оказалась достаточно высокой: достигнуты чувствительность и специфич-

ность в 91% случаев. При включении авторами в созданную ИНС анализа сывороточного кальция нейросеть правильно проклассифицировала все 29 примеров.

Заключение. Совершенствование методов диагностики и прогнозирования заболеваний поджелудочной железы имеет чрезвычайно большое значение ввиду частоты, тяжести течения и высокой летальности при данной патологии. Существующие в настоящее время диагностические шкалы, системы прогнозирования осложнений и исходов заболеваний поджелудочной железы не удовлетворяют все возрастающей потребности в полноценной своевременной диагностике и прогнозе. Раннее распознавание стадии течения заболевания и прогнозирование возможных осложнений является актуальной проблемой в хирургии поджелудочной железы.

Анализ публикаций о применении ИНС при остром панкреатите и РПЖ показывает, что нейросетевые технологии завоевывают все большее внимание исследователей. Экспертные компьютерные медицинские системы на основе ИНС позволяют врачу не только проверить собственные предположения, но и использовать возможности искусственного интеллекта в сложных диагностических случаях.

Литература

1. Савельев В. С. // *Анналы хирург. гепатол.* 2001. Т. 6, № 2. С. 115–122.
2. Андрейчиков А. В. *Интеллектуальные информационные системы.* М., 2006.
3. Гельман В. Я. *Медицинская информатика: Практикум.* СПб., 2002.
4. Осовский С. *Нейронные сети для обработки информации.* М., 2004.
5. Боровиков В. П. *Прогнозирование в системе Statistica в среде Windows.* М., 2006.
6. Светухин А. М. // *Хирургия.* 2002. № 9. С. 51–57.
7. Светухин А. М. // *Хирургия.* 2002. № 10. С. 60–69.
8. Литвин А. А. // *Проблемы здоровья и экологии.* 2007. Т. 2, № 12. С. 7–14.
9. Gudjonsson B. // *J. Clin. Gastroenterol.* 1996. Vol. 23, N 1. P. 2–6.
10. Haykin S. *New directions in statistical signal processing.* L., 2007.
11. Ranson J. H. // *World J. Surg.* 1999. Vol. 21, N 2. P. 136–142.
12. Ranson J. H. // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1974. Vol. 139, N 1. P. 69–81.
13. Imrie C. W. // *Br. J. Surg.* 1978. Vol. 65, N 1. P. 337–341.
14. Balthazar E. J. // *Radiology.* 1990. Vol. 174, N 1. P. 331–336.
15. Knaus W. A. // *Crit. Care Med.* 1985. Vol. 13, N 1. P. 818–829.
16. Bradley E. L. // *Arch. Surg.* 1993. Vol. 128, N 1. P. 586–590.
17. Andersson B. // *Pancreatol.* 2006. Vol. 6. P. 536–541.
18. British Society of Gastroenterology // *Gut.* 1998. Vol. 42. (Suppl. 2). P. S1–S13.
19. Sandberg A. // *JOP.* 2002. Vol. 3. P. 116–125.
20. Smith R. // *ANZ J. Surg.* 2005. Vol. 75. P. 399–404.
21. Brown A. // *Pancreas.* 2000. Vol. 20. P. 367–372.
22. Neoptolemos J. P. // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 1955–1960.
23. Buchler M. *Acute Pancreatitis.* Berlin, 1999.
24. Forsmark C. E. *Pancreatitis and its complications.* New Jersey, 2005.
25. Triester S. L. // *J. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 34. P. 167–176.
26. Kazmierczak S. C. // *Clin. Chem.* 1993. Vol. 39. P. 1960–1965.
27. Pofahl W. E. // *Am. Surg.* 1998. Vol. 64. P. 868–872.
28. Keogan M. T. // *Acad. Radiol.* 2002. Vol. 9. P. 410–419.
29. Halonen K. I. // *Pancreatol.* 2003. Vol. 3. P. 309–315.
30. Mofidi R. // *Surgery.* 2007. Vol. 141. P. 59–66.
31. Chen R. // *Carcinogenesis.* 2005. Vol. 26. P. 1513–1519.
32. Hall P. // *Pathology.* 2002. Vol. 34. P. 504–517.
33. Talamini G. // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 1253–1260.
34. Klein A. P. // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. P. 2634–2638.
35. Lowenfels A. B. // *J. Cell Biochem.* 2005. Vol. 95. P. 649–656.
36. Vitone L. J. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 20. P. 253–283.
37. Lowenfels A. B. // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 1433–1437.
38. Whitcomb D. C. // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 14. P. 141–145.
39. Mills P. K. // *Cancer.* 1988. Vol. 61. P. 2578–2585.
40. Norell S. E. // *Am. J. Epidemiol.* 1986. Vol. 124. P. 894–902.
41. Ikeda M. // *Cancer.* 2001. Vol. 91. P. 490–495.
42. Sezgin C. // *Scand. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 40. P. 1486–1492.
43. Engelken F. J. // *EJSO.* 2003. Vol. 29. P. 368–373.

44. Ziske C. // Br. J. Cancer. 2003. Vol. 89. P. 1413–1417.
45. Niedergethmann M. // Pancreas. 2002. Vol. 25. P. 122–129.
46. Juuti A. // J. Clin. Pathol. 2006. Vol. 59. P. 382–386.
47. Bartosch–Harlid A. // Br. J. of Surg. 2008. Vol. 95. P. 817–826.
48. Norton I. D. // Gastrointest. Endosc. 2001. Vol. 54. P. 625–629.
49. Ikeda M. // Comput. Med. Imaging Graph. 1997. Vol. 21. P. 175–183.
50. Mattfeldt T. // J. Microscopy. 2000. Vol. 198. P. 143–158.
51. Okon K. // Anal. Cell. Pathol. 2001. Vol. 23. P. 129–136.
52. Honda K. // Cancer Res. 2005. Vol. 65. P. 10613–10622.

O. G. ZHARIKOV, A. A. LITVIN

**USE OF THE METHOD OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN DIAGNOSIS
AND PROGNOSIS OF PANCREAS DISEASES**

Gomel Regional Clinical Hospital, Belarus

Summary

Acute pancreatitis and pancreas cancer are the most serious pancreas diseases with high parameters of morbidity and mortality. It demands the methods of their diagnostics, treatment and predicting to be improved. Diagnostic scales and prognostic systems do not serve the needs of clinical medicine. Modern technical opportunities allow achieving a qualitatively new level of representation of clinical course, namely, simulating the development of a pathological process on the basis of artificial neural network technologies.

In the article the review of the examples of use of artificial neural networks for pancreas diseases is made, advantages and disadvantages of medical application of artificial intelligence are stated.

