

тах коиндукции анестезии. Анестезиология и реаниматология 2009; 4: 27–32).

7. Baevsky RM, Luchitskaja ES, Funtova II, Tchernikova AG. Researches of vegetative regulation of blood circulation in the conditions of long space flight. Human physiology 2013; 5: 42–52. Russian (Баевский Р.М., Луцицкая Е.С., Фунтова И.И., Черникова А.Г. Исследования вегетативной регуляции кровообращения в условиях длительного космического полета. Физиология человека 2013; 5: 42–52).

8. Anesthesiology and intensive therapy: the Manual of the practising doctor / Under ol. red. BR Gelfanda. M.: Litterra, 2005;

554 p. Russian (Анестезиология и интенсивная терапия: справочник практикующего врача / под общ. ред. Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2005; 554 с.).

9. Bokerija LA, Revishvili Ash, Pronicheva IV. A syndrome of oblong interval QT: clinic, diagnostics and treatment. The annals aritmology 2005; 4:7–17. Russian (Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Проничева И.В. Синдром удлинённого интервала QT: клиника, диагностика и лечение. Анналы аритмологии 2005; 4: 7–17).

УДК 616.65–006.6–08:51–76

Оригинальная статья

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОСТАТЫ С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

**В.М. Попков** — ректор ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук; **Т.В. Шатылко** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, младший научный сотрудник; **Р.Н. Фомкин** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра урологии, доцент, кандидат медицинских наук.

## PROGNOSIS OF PROSTATE GLAND MORPHOLOGY STUDY USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORK

**V.M. Popkov** — Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science; **T.V. Shatylo** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology and Nephrology, Junior Research Assistant; **R.N. Fomkin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 17.04.2014 г.

Дата принятия в печать — 27.05.2014 г.

**Попков В.М., Шатылко Т.В., Фомкин Р.Н.** Прогнозирование результата патогистологического исследования простаты с помощью искусственной нейронной сети. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(2): 328–332.

**Цель:** оптимизация ведения пациентов с уровнем PSA сыворотки крови в диапазоне 4–10 нг/мл путем проектирования и обучения искусственной нейронной сети (ИНС), прогнозирующей гистологическую картину простаты по имеющимся клиническим, лабораторным и инструментальным данным. **Материал и методы.** Информация из историй болезни 254 пациентов, которым в период 2012–2013 г. выполнялась трансректальная биопсия простаты (ТРБ) в онкологическом отделении КБ им. С. Р. Миротворцева, использована для создания нескольких ИНС с различной архитектурой. Внешняя валидация произведена на данных 27 пациентов, которым проводилась ТРБ в январе — феврале 2014 г. **Результаты.** Однослойная нейронная сеть с 11 входными, 9 промежуточными и 3 выходными нейронами оказалась наиболее эффективной: в 92,6% случаев давала верное предположение о наличии или отсутствии рака простаты (РПЖ). Определены факторы, влияющие на прогноз, в порядке убывания значимости: объем простаты, PSA, возраст, пальпаторная плотность простаты, скорость прироста PSA, асимметрия простаты, предшествовавшая негативная биопсия, свободная фракция PSA, прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы. **Заключение.** ИНС могут применяться для прогнозирования гистологических находок при ТРБ. Важными клиническими ориентирами, указывающими на вероятное наличие РПЖ, являются высокая PSA-плотность и изменения консистенции простаты при ее пальпации.

**Ключевые слова:** рак простаты, PSA, искусственные нейронные сети.

**Popkov VM, Shatylo TV, Fomkin RN.** Prognosis of prostate gland morphology study using artificial neural network. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(2): 328–332.

**The research goal** is to optimize the management of patients with serum PSA level falling in the range of 4–10 ng/ml by designing and educating of an artificial neural network, which may be used to predict prostate gland morphology basing on clinical, laboratory and imaging data. **Material and methods.** Data of 254 patients, who were admitted to the oncological Department of S. R. Mirotvortsev Clinical hospital for transrectal prostate biopsy, was collected to construct several artificial neural networks with different architecture. External validation was performed on 27 patients, who had prostate biopsy in January-February 2014. **Results.** One-layer network, consisting of 11 input, 9 hidden and 3 output neurons, was determined to be the most successful: in 92.6% cases it was correct in predicting prostate cancer or its absence. Input factors were evaluated according to their relative importance, from more important to less important: prostate volume, serum PSA, patient's age, prostate consistency, PSA velocity, prostate symmetry, previous negative biopsy, free serum PSA, intake of 5-alpha-reductase inhibitors. **Conclusion.** Artificial neural networks may be used to predict morphological findings in prostate biopsy. High PSA density and firm prostate consistency should cause suspicion of prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, PSA, artificial neural networks.

**Введение.** Простатспецифический антиген (PSA) — один из наиболее эффективных биохимиче-

ских опухолевых маркеров в онкологии. Его определение в сыворотке крови успешно применяется с целью контроля эффективности лечения рака простаты (РПЖ) и для раннего выявления рецидивов. Однако роль PSA в скрининге РПЖ нередко подвергается сомнению, что связано с высокой частотой ложнополо-

**Ответственный автор** — Шатылко Тарас Валерьевич  
Тел.: 8 (8452) 56-91-86;  
E-mail: shatylo@sar-urology.ru

ложительных результатов и соответственно низкой предиктивной ценностью и специфичностью. Низкая специфичность PSA объясняется тем, что этот фермент, известный также как гамма-семинопротеин и калликреин-3, играет важную роль в физиологии репродукции, а значит, синтезируется в большом количестве и здоровой тканью простаты. Благодаря своим протеазным свойствам он катализирует биохимические процессы, приводящие к декоагуляции спермы в женских половых путях, тем самым делая возможным активное передвижение сперматозоидов и непосредственно оплодотворение. Таким образом, свою естественную функцию PSA выполняет в составе семенной жидкости, но в небольших количествах постоянно попадает из ткани простаты в кровь. Любое механическое или функциональное раздражение простаты приводит к интенсивному выбросу PSA в кровь, с чем и связаны ложноположительные результаты, наблюдаемые после пальцевого ректального исследования, клизм, половых контактов, мастурбации. Нарушение функции гистогематического барьера вследствие длительного хронического простатита или других доброкачественных процессов может привести к персистирующему повышению уровня PSA на значениях выше референсного интервала ( $>4,0$  нг/мл). С этим связан феномен «серой зоны PSA», под которой понимается интервал значений уровня PSA сыворотки от 4 до 10 нг/мл. Такой уровень PSA приводит к закономерным подозрениям относительно РПЖ, но еще не позволяет делать каких-либо выводов.

Вопросы тактики ведения таких пациентов неоднозначны. Трансректальная биопсия простаты с последующим патогистологическим исследованием препарата в большинстве случаев позволяет сделать вывод о характере изменений в органе. Тем не менее это инвазивное вмешательство, чреватое рядом осложнений, таких, как инфекции нижних мочевыводящих путей, острая задержка мочеиспускания, гематурия, гемоспермия, а также ректоррагия, потенциально летальная, особенно при амбулаторном проведении этой процедуры. Необходимо выделять контингент пациентов, которым действительно необходимо проведение трансректальной биопсии простаты. Выполнение биопсии всем пациентам с PSA в интервале «серой зоны» является крайностью, уход от которой позволит снизить число осложнений и повысить экономическую эффективность скрининговой программы. К сожалению, критерии для такого отбора пациентов до сих пор не сформулированы. Другой крайностью является полный отказ от PSA-скрининга, который предлагается, например, Американской урологической ассоциацией.

Одной из претензий в адрес PSA-базированных скрининговых программ для РПЖ является предполагаемая гипердиагностика его малоагрессивных форм, лечение которых не дает существенного увеличения продолжительности жизни у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, зато снижает качество жизни ввиду своих побочных эффектов.

Все эти и другие вопросы обсуждались Международным согласительным комитетом в Мельбурне в 2013 г. Итоги заседания комитета были выражены в пяти тезисах, один из которых сформулирован следующим образом: «Анализ крови на PSA должен рассматриваться не самостоятельно, а в рамках мультивариабельного подхода к раннему выявлению РПЖ» [1]. К сожалению, итоговые тезисы Международного согласительного комитета не говорят о том, что из

себя представляет этот мультивариабельный подход, в чем заключается его принцип и как он реализуется на практике. Четкие рекомендации отсутствуют; предлагаются эвристический анализ клинической ситуации практикующим урологом, использование новых маркеров (PCA3), математических индексов и номограмм. Известна еще одна группа методов, способных помочь в решении этой непростой проблемы, — методы искусственного интеллекта, из которых наиболее применимым является создание искусственных нейронных сетей.

Искусственная нейронная сеть является кибернетической системой, которая способна анализировать большие массивы данных, находить в них закономерности и, обучившись таким образом, давать некий прогноз на основе новых входящих переменных. Нами была произведена попытка создания и обучения искусственной нейронной сети на собственном клиническом материале.

**Цель:** определение наиболее важных клинических ориентиров, позволяющих прогнозировать результат биопсии простаты, с помощью искусственных нейронных сетей.

**Материал и методы.** В компьютерной программной среде для работы с искусственными нейронными сетями спроектировано несколько сетей по типу многослойного персептрона с различной архитектурой. Создано три варианта нейронной сети: с одним, двумя и тремя слоями промежуточных нейронов. Количественными входными переменными для искусственных нейронных сетей служили возраст пациента, уровень PSA крови и его свободной фракции, объем простаты, PSA-плотность, параметры PSA-кинетики (скорость прироста и время удвоения PSA). Логическими входными переменными были плотная консистенция и асимметрия простаты, определяемые при пальцевом ректальном исследовании, предшествовавшая биопсия простаты с негативным результатом, прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы в анамнезе.

Искусственные нейронные сети имели три входных переменных, позволяющих дать ответ на три вопроса:

- 1) Ожидается ли обнаружение РПЖ при трансректальной биопсии? (*логическая переменная*);
- 2) Какое гистологическое заключение ожидается после трансректальной биопсии? (*категориальная переменная с 4 вариантами: доброкачественная гиперплазия простаты, простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени, простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени, аденокарцинома простаты*);
- 3) В случае выявления аденокарциномы простаты — какую сумму баллов Gleason следует ожидать? (*количественная переменная*).

Для обучения искусственных нейронных сетей использовалась информация из историй болезни 254 пациентов, которым в период 2012–2013 гг. выполнялась трансректальная биопсия простаты в онкологическом отделении КБ им. С. Р. Миротворцева СГМУ. Обучение производилось на протяжении не менее 1500000 циклов.

Внешняя валидация искусственных нейронных сетей осуществлялась на основании данных 53 пациентов, которым производилась трансректальная биопсия в январе — марте 2014 г. По результатам внешней валидации были подсчитаны чувствительность, специфичность, положительная и отрицатель-

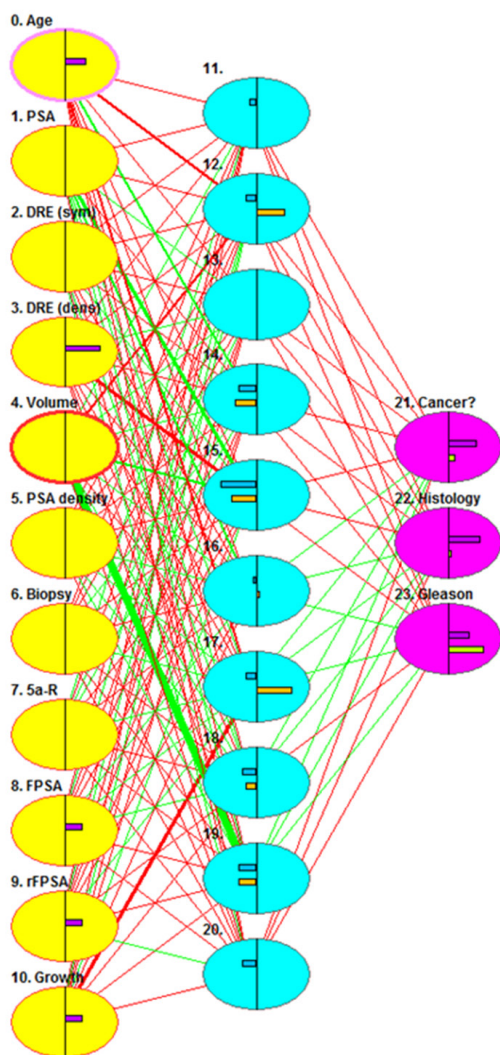


Рис. 1. Схема искусственной нейронной сети с одним слоем скрытых нейронов

ная предиктивная ценность, а также коэффициент корреляции Мэтьюса для каждого варианта сети.

Post hoc для проверки возможной диагностической ценности PSA-плотности и пальпаторной консистенции простаты пациенты были разделены на две группы: пациенты с доброкачественной гиперплазией простаты, включая PIN (130 пациентов), и пациенты с обнаруженным РПЖ (124 пациента). Значения PSA-плотности в этих двух группах сравнивались с использованием статистического критерия Манна — Уитни. Сравнение пальпаторной плотности простаты проводилось с помощью критерия согласия Пирсона (хи-квадрат).

**Результаты.** Наиболее эффективной в прогностическом плане оказалась искусственная нейронная сеть с одним скрытым слоем из 9 нейронов (рис. 1). В 92,5% случаев она давала верное предположение о наличии или отсутствии РПЖ. Чувствительность составила 93,8%, специфичность 91,9%, позитивная и негативная предиктивная ценность 83,3 и 97,1% соответственно. Как интегральный параметр, характеризующий предиктивную ценность, использовался коэффициент корреляции Мэтьюса, составивший 0,83, что соответствует сильной прогностической способности искусственной нейронной сети.

Сравнительная характеристика нейронных сетей с различной архитектурой представлена на графике (рис. 2).

В 77,4% случаев она давала верное гистологическое заключение, делая различие между доброкачественной гиперплазией, раком и разными формами простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN). Нейронная сеть оказалась неспособной точно предсказать сумму баллов Gleason (33,3%), при этом отмечена тенденция к занижению степени атипии и гиподиагностике агрессивных форм РПЖ.

В таблице представлена сравнительная точность прогноза нейронных сетей с различным количеством промежуточных слоев.

Частота соответствия морфологической картины прогнозу нейронных сетей с различной архитектурой, %

Запрос	1 скрытый слой	2 скрытых слоя	3 скрытых слоя
«Ожидается ли обнаружение РПЖ при трансректальной биопсии?»	92,5	58,5	69,8
«Какое гистологическое заключение ожидается после трансректальной биопсии?»	77,4	47,3	52,7
«В случае выявления аденокарциномы простаты какую сумму баллов Gleason следует ожидать?»	33,3	30,0	31,1

Определены факторы, влияющие на прогноз сети, и установлена относительная важность каждого из них. Далее они перечислены в порядке убывания значимости: объем простаты, PSA крови, возраст, пальпаторная плотность простаты, скорость прироста PSA, асимметрия простаты, предшествовавшая негативная биопсия, свободная фракция PSA, прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы (график на рис. 3).

Учитывая то, что на первых местах находились объем простаты и уровень PSA крови, мы предположили, что важным клиническим ориентиром может являться расчетный параметр — PSA-плотность, определяемая как отношение PSA сыворотки в нг/мл к объему простаты в см<sup>3</sup>. Медиана PSA-плотности в группе пациентов с доброкачественным поражением простаты составила 0,1503, в группе пациентов с аденокарциномой простаты — 0,5568 ( $p < 0,05$ ).

Довольно важным клиническим ориентиром оказалась также пальпаторная плотность простаты. Повышенная плотность определялась у 9,3% пациентов в группе с доброкачественными процессами в простате и у 75,8% пациентов в группе пациентов с РПЖ ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** Идея создания искусственных нейронных сетей с целью оптимизации скрининга на РПЖ не нова [2]. Многих исследователей привлекает не только ореол новизны, окружающий применение искусственного интеллекта в медицине, но и чисто практические моменты, выгодно отличающие метод нейронных сетей от аналогов. Например, искусственные нейронные сети способны продолжать обучение и совершенствоваться по мере накопления клинического материала. Они могут искать нелинейные взаимосвязи между напрямую не связанными данными, в отличие от регрессионного анализа и основанных на нем номограмм [3].



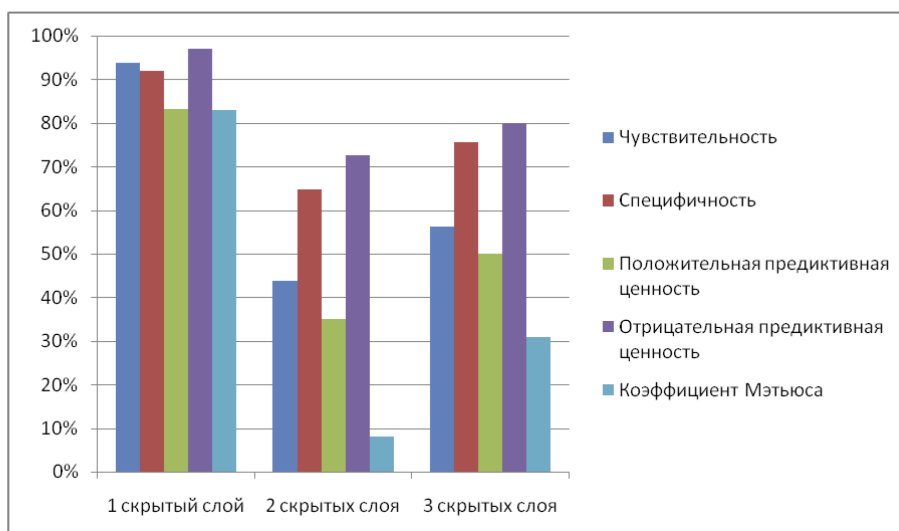


Рис. 2. Сравнение прогностической ценности нейронных сетей с различной архитектурой в отношении рака простаты.

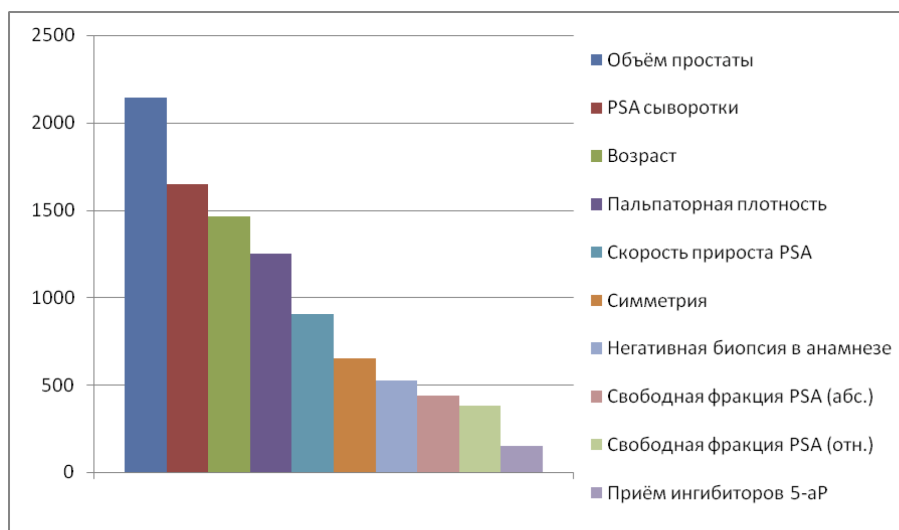


Рис. 3. Относительная прогностическая важность входных переменных

Наиболее эффективной оказалась сеть с одним скрытым нейронным слоем, что подтверждает тезис о том, что избыточная архитектура искусственных нейронных сетей в неточных наборах данных (в частности, биомедицинских) приводит к неадекватному их функционированию.

Ближайшим аналогом созданной нами искусственной нейронной сети является ProstateClass, разработанная немецким научным коллективом Stephan et al. в 2005–2008 гг. Она имеет 5 входных нейронов, 3 скрытых и 1 выходной; основным предназначением ее является разделение пациентов на группы высокого и низкого риска РПЖ. ProstateClass была построена на данных 798 пациентов, что в несколько раз превышает объем нашей базы данных в настоящий момент. Ее валидация также проводилась с большим количеством пациентов — 282 [3]. Тем не менее непосредственные результаты валидации нашей искусственной нейронной сети оказались не хуже. Докладывается о высокой частоте ложноотрицательных результатов (36%) при использовании ProstateClass [4]. Это может объясняться тем, что мы

взяли больше клинических ориентиров в качестве входных переменных, а также тем, что все субъективно оцениваемые параметры (данные ультразвукового и пальцевого ректального исследования) определялись одной и той же командой клиницистов на протяжении всего срока сбора клинического материала. В любом случае адекватное сравнение эффективности нашей нейронной сети с аналогами будет возможно лишь по мере накопления клинического материала для обучения и валидации.

Интересно, что искусственная нейронная сеть во многих случаях оказалась способной более тонко прогнозировать результат гистологического исследования биоптата, а именно различать PIN высокой и низкой степени. Казалось бы, простатическая интраэпителиальная неоплазия — термин сугубо патогистологический, и на основании клинических данных ее заподозрить нельзя. Тем не менее «искусственная интуиция» нейронной сети, видимо, выявила некоторые нелинейные взаимосвязи, характерные для клинической картины при PIN. Мы с естественным скепсисом относимся к данному наблюдению,

но будем обращать внимание на этот аспект по мере дальнейшего накопления и обработки клинического материала.

Что касается суммы баллов Gleason, плохие предиктивные свойства нашей искусственной нейронной сети в ее отношении вполне ожидаемы, так как, по сути, материал для ее обучения в этом плане был ограничен 124 пациентами с РПЖ. Данные остальных 130 пациентов с аденомой простаты ценности здесь не представляли.

С помощью искусственной нейронной сети нами получено представление об иерархии клинических ориентиров, на основании которых можно эвристически определять тактику ведения пациентов с PSA сыворотки крови в так называемой «серой зоне». Методы классической статистики подтвердили возможную диагностическую ценность PSA-плотности. Следующим шагом должно быть определение cut-off value для этого параметра.

Твердая консистенция простаты при ректальном пальцевом исследовании — классический признак РПЖ, незаслуженно забытый некоторыми амбулаторными урологами. Настоящее исследование еще раз обращает внимание на важность пальцевого ректального исследования в онкологическом скрининге.

**Заключение.** Построение искусственных нейронных сетей — перспективный метод, способный оптимизировать скрининговую программу при поиске РПЖ. Их использование позволяет применять «мульт-

тивариабельный подход», предложенный Международным согласительным комитетом, интегрируя разнородные клинические и лабораторные данные. В отличие от номограмм и регрессионных уравнений, искусственные нейронные сети поддаются корректировке по мере использования и могут быть адаптированы к специфическим условиям той или иной клиники. Пока не внедрены в практику стандартизованные инструменты на основе искусственных нейронных сетей, тактика ведения пациентов с уровнем PSA сыворотки крови в пределах «серой зоны» остается спорной. Тем не менее ряд клинических и лабораторных ориентиров, таких, как пальпаторная плотность простаты и PSA-плотность, могут оказаться полезными в эмпирическом решении вопроса о необходимости выполнения трансректальной биопсии.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Murphy DG, Ahlering T, Catalona WJ, et al. The Melbourne Consensus Statement on the early detection of prostate cancer. *BJU Int* 2014 Feb; 113 (2): 186–8.
2. Ecke TH, Bartel P, Hallmann S, et al. Outcome prediction for prostate cancer detection rate with artificial neural network (ANN) in daily routine. *Urol Oncol* 2012 Mar-Apr; 30 (2): 139–44.
3. Ecke TH, Hallmann S, Koch S, et al. External validation of an artificial neural network and two nomograms for prostate cancer detection. *ISRN Urol* 2012; 2012: 643181.
4. Meijer RP, Gemen EF, van Onna IE, et al. The value of an artificial neural network in the decision-making for prostate biopsies. *World J Urol* 2009 Oct; 27 (5): 593–8.

УДК 616–006.311.03–053.2–085 (045)

Краткое сообщение

### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГЕАНГИОМ У ДЕТЕЙ

**О. А. Попова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, врач-интерн; **Д. Н. Уваров** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры хирургии детского возраста им. Н. В. Захарова; **Ю. М. Спиваковский** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук.

### NEW OPPORTUNITIES IN THE CONSERVATIVE THERAPY OF HEMANGIOMAS IN CHILDREN

**O. A. Popova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology; **D. N. Uvarov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Surgery of Children Age n.a. N. V. Zakharov, Post-graduate; **Yu. M. Spivakovskiy** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 18.04.2014 г.

Дата принятия в печать — 27.05.2014 г.

**Попова О. А., Уваров Д. Н., Спиваковский Ю. М.** Новые возможности консервативной терапии гемангиом у детей. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10(2): 332–335.

Гемангиомы являются самой распространенной разновидностью среди опухолей кожи и мягких тканей у детей. В последние годы отмечается тенденция к росту количества больных с такой патологией. *Цель:* оценить эффективность терапии гемангиом различной локализации препаратами группы неселективных β-блокаторов. *Материал и методы.* В качестве базового лекарственного средства использовался препарат группы неселективных β-блокаторов пропранолол. Группу наблюдения составили 5 детей первого года жизни, у которых использование оперативных методов лечения было невозможным. Целевая дозировка лекарственного препарата составляла 2–2,5 мг/кг веса. Ее достигали постепенно в условиях стационарного наблюдения. *Результаты.* Во всех случаях отмечен клинический эффект начиная с первой недели применения препарата. В последующем, при динамическом наблюдении, положительный эффект регистрировался и подтверждался по результатам ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием. В ходе лечения не отмечено развития побочных эффектов на прием пропранолола. *Заключение.* Использование пропранолола в качестве препарата первой линии терапии открывает новые возможности в терапевтической курации пациентов с гемангиомами в случаях невозможности оперативной коррекции.

**Ключевые слова:** гемангиома, пропранолол, дети.