

слияние инсулиновых везикул с плазматической мембраной.

Кроме того, нами было установлено, что пролонгированное воздействие BL11282 на панкреатические островки приводит к повышению их чувствительности к последующей стимуляции глюкозой. Данный эффект может быть объяснен изменением экспрессии неко-

торых белков, которые были идентифицированы при аналогичных условиях инкубации [8]. В нашей предыдущей статье было показано, что пролонгированная инкубация островков с BL11282, приводящая к десенситизации инсулинового ответа к имидазолину, сопровождается увеличением экспрессии белков, участвующих в фолдинге, метаболизме и экзоцитозе [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gromada J., Holst J.J., Rorsman P. Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1 // *Pflugers Arch.* – 1998. – Vol. 435. – P.583-594.
2. MacDonald P.E., El-Kholy W., Riedel M.J., et al. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion // *Diabetes* 51 Suppl 3:S434-442, 2002.
3. Seino S., Shibasaki T. PKA-dependent and PKA-independent pathways for cAMP-regulated exocytosis // *Physiol Rev* 85:1303-1342, 2005.
4. Doyle M.E., Egan J.M. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas // *Pharmacol Ther* 113:546-593, 2007.
5. Sharoyko V.V., Zaitseva I.I., Varsanyi M., et al. Monomeric G-protein, Rhes, is not an imidazoline-regulated protein in

pancreatic beta-cells // *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338(3), 1455-1459.

6. Sharoyko V.V., Zaitseva I.I., Leibiger B., et al. Arachidonic acid signaling is involved in the mechanism of imidazoline-induced KATP channel-independent stimulation of insulin secretion // *Cell Mol Life Sci.* – 2007. – Vol. 64. №22. – P.2985-2993.

7. Efanov, A.M., Zaitsev, S.V., Efanova I.B., et al. Signaling and sites of interaction for RX-871024 and sulfonylurea in the stimulation of insulin release // *Am J Physiol.* – 1998. – Vol. 274. №4. Pt 1. – E751-757.

8. Jägerbrink T., Lexander H., Palmberg C., et al. Differential protein expression in pancreatic islets after treatment with an imidazoline compound // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 64(10): 1310-6, 2007.

Информация об авторах: 677000, г. Якутск, пр. Ленина, 41; e-mail: sharoyko@gmail.com; Шаройко Владимир Владимирович – научный сотрудник, к.б.н.; Кершенгольц Борис Моисеевич – зав. лабораторией, д.б.н., профессор.

© БЫКОВА Н.М., КУЛИКОВ Л.К., ПРИВАЛОВ Ю.А., НАВТАНОВИЧ Н.А., ШАБАНОВА О.Г., СОБОТОВИЧ В.Ф., СМЕРНОВ А.А. – 2010

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА И ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ИНЦИДЕНТОМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Н.М. Быкова², Л.К. Куликов¹, Ю.А. Привалов¹, Н.А. Навтанович², О.Г. Шабанова², В.Ф. Соботович¹, А.А. Смирнов¹

(¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра хирургии с эндоскопией, зав. – д.м.н., проф. Л.К. Куликов; ²МУЗ «Городская клиническая больница №10», гл. врач – С.В. Есев, эндокринологическое отделение, зав. – к.м.н. Н.М. Быкова)

Резюме. Применение обученной нейронной сети позволило выделить наиболее существенные признаки, позволяющие прогнозировать вероятность наличия гиперальдостеронизма и гиперкортизолизма у пациентов с инцидентомами надпочечников в сочетании с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: инцидентомы надпочечников в сочетании с артериальной гипертензией, нейронная сеть, прогнозирование.

PREDICTION OF HYPERALDOSTERONISM AND HYPERCORTICOIDISM IN PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMAS ON THE BASE OF NEURAL NETWORKS

N.M. Bykova², L.K. Kulikov¹, U.A. Privalov¹, N.A. Navtanovich², O.G. Shabanova², V.F. Sobotovich¹, A.A. Smirnov¹
(¹Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital №10)

Summary. The application of the trained neural network has allowed us to define the most essential signs, allowing to predict probability of hyperaldosteronism and hypercorticism in patients with adrenal incidentaloma in combination with arterial hypertension.

Key words: adrenal incidentaloma in combination with arterial hypertension, neural network, prediction.

За последние десятилетия наблюдается ренессанс ранней диагностики первичного гиперальдостеронизма (ПА), причем случаи ПА с гипокалиемией выявляется всего у 0,5% пациентов. В настоящее время признано, что среди пациентов с ПА преобладают пациенты с нормокалиемией, это привело к намного более высокому числу распространенности ПА и составило в настоящее время от 5 до 13% от всех пациентов с АГ [5,8,9].

Синдром Кушинга считается относительно редким заболеванием. По литературным данным синдром Кушинга в год выявляется 0,24 случая на 100000 населения [7]. По данным ВОЗ 80% таких пациентов имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, поэтому это заболевание требует раннего выявления и лечения.

Целенаправленное изучение функции инциденталом свидетельствует о том, что от 5 до 20% из них являются

гормонально-активными и в настоящее время они получили название синдромом пре-Кушинга или синдромом пре-Конна [6]. Гиперпродукция гормонов надпочечников вызывает стойкую АГ, которую диагностируют как эссенциальную и долгое время безуспешно лечат. Учитывая этот факт, многие исследователи рекомендуют в каждом случае АГ исключать надпочечниковую гипертензию [7,9]. Субклинический синдром Кушинга выявляется в 5-15%, феохромоцитомы – в 1,5-13%, альдостеромы – в 7% [5,7]. В своей работе мы использовали обученную нейронную сеть для выявления и классификации признаков, свидетельствующих о «скрытых» симптомах гормональной активности инциденталом надпочечников в сочетании с артериальной гипертензией. Известно, что нейронные сети (НС) применяются в областях науки, где необходимо решать трудные задачи прогнозирования, классификации, либо управления.

НС позволяют выявлять чрезвычайно сложные зависимости и моделировать их в случае огромного, либо значительного количества переменных. Так как, нейронные сети учатся на примерах, пользователь НС подбирает как существенные, так и не очень существенные данные и запускает алгоритм обучения НС, которая автоматически воспринимает структуру данных. Нейронные сети основаны на примитивной биологической модели нервных систем [1,2,3].

Цель работы – при помощи обученной нейронной сети изучить возможность прогнозирования гиперальдостеронизма и гиперкортизолизма у пациентов с инциденталомиями надпочечников в сочетании с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В основу работы были положены результаты обследования 162 пациентов с инциденталомиями надпочечников, которые находились под динамическим наблюдением от 1 до 11 лет в среднем $5,49 \pm 0,24$ лет. Мужчин было 51 пациент, женщин – 111. Средний возраст составил $48,1 \pm 1,01$ лет. Средний размер инциденталомы оказался $21,65 \pm 1,15$ мм.

Из 162 пациентов 45 были оперированы. Причиной операций были опухоли более 3 см и выявленная гормональная активность. Удаленные опухоли по морфологическому признаку распределились следующим образом: альдостером – 26 (57,8%); глюкостером – 9 (20%); феохромоцитомы – 6 (13%); кисты – 3 (6,6%); рак – 1 (2,2%).

В основу классификации были положены 35 признаков: возраст, пол, длительность наблюдения, локализация и размер инциденталомы, клинические (ожирение, кожные покровы, нейро-мышечный синдром, нарушения углеводного обмена, половые нарушения, симптомы калиедепрессивной нефропатии) и лабораторные (электролиты, гормоны) признаки ее гормональной активности, АД во время криза и без криза, характеристика гипертензивного криза, степень поражения органов-мишеней (сердце, глаза, почки).

Кортизол крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «СтероидИФА-кортизол» на аппарате Alkor Bio. Забор крови производили дважды в сутки (в 8 и 24 часа). Исследование суточного ритма выработки кортизола определяли по формуле: значение кортизола утром/значение кортизола ночью. Определение концентрации альдостерона в сыворотке, взятой из локтевой вены у больного в вертикальном положении, проводили радиоиммунологическим методом. Активность ренина плазмы определяли по уровню ангиотензина-1 в плазме крови, взятой натощак после небольшой физической нагрузки с помощью стандартных наборов «Immunotest angiotensin 1 RIA». Калий и натрий крови определяли на ионоселективном микроанализаторе «иономер ЭЦ-59», ТОО «Кверти-мед» в цельной сыворотке. Концентрацию катехоламинов в суточной моче определяли флюориметрическим методом.

В качестве метода исследования в работе использовали теорию обучения искусственных нейронных сетей. Для моделирования сетей применяли современные пакеты нейронных сетей. Для классификации входных данных использовали самоорганизующиеся карты Кохонена – нейронную сеть, состоящую из двух слоев, нейроны первого слоя осуществляют распределение сигнала между нейронами второго слоя, все нейроны которого связаны между собой. Мерой близости между вектором входных данных служит квадрат евклидова расстояния.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью прикладных программ STATISTICA. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней арифметической. Для сравнения величин при их нормальном распределе-

нии использовали t-критерий Стьюдента, при ненормальном – непараметрические критерии Манна-Уитни. Множественные сравнения проводили с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони или критериев Ньюмена-Кейлса и Даннета, предварительно проверив нулевую гипотезу о равенстве всех средних с помощью дисперсионного анализа или критерия Крускала-Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для достижения поставленной цели нами предварительно была составлена база данных, которая представляла собой электронную таблицу. Она состояла из строк (записей), в которой содержатся фамилии пациентов (пример), и столбцов (полей), представляющих собой результаты данных, полученных при обследовании пациентов (входные параметры). В таблице имеется 162 строк и 35 столбцов. Входные параметры каждого примера – это условие задачи (ответы на вопросы). Они представлены в численном виде, причем условия в форме ДА – НЕТ также закодированы числами (1 – 0). В наших примерах мужчина кодируется цифрой 1, женщина – 2; левостороннее поражение – 1, правостороннее – 2, двухстороннее – 3; количественный признак записывается абсолютным числом.

Прежде чем перейти непосредственно к прогнозированию, необходимо было обучить нейросеть, т.е. создать обучающую выборку – набор данных, служащих для приобретения нейросетью опыта. Обучающая выборка представляла такую же электронную таблицу, примерами в которой служили уже прооперированные пациенты с установленными окончательным диагнозом. Каждый пример (пациент) имел свой порядковый номер, таким образом, нам были известны номера пациентов (примеров), которые соответствовали пациентам с феохромоцитомой, альдостеромой, глюкостеромой, кистой, а также и неоперированным пациентам.

В соответствии с поставленной задачей нами была создана программа, которая позволяла делить (классифицировала) все примеры (пациентов) на заданное количество классов. В нашем исследовании созданная программа разделила пациентов на пять классов и соответствовала количеству пациентов с предполагаемыми болезнями надпочечников. Первую группу составили 48 пациентов, вторую – 28; третью – 36; четвертую – 33; пятую – 17 пациентов. Во всех группах оказались как оперированные пациенты по поводу опухоли надпочечника, так и больные с опухолями надпочечников наблюдаемых нами в течение нескольких лет. Учитывая этот факт, мы решили изучить каждую группу более подробно и сравнить их между собой по конкретным признакам.

По полу, возрасту, длительности наблюдения, размеру опухолей надпочечников все группы оказались сравнимыми. Преобладали пациенты среднего возраста (40-50 лет). Наиболее длительно наблюдались пациенты 5-го класса и наименее длительно – 4-го класса. У

Таблица 1

Концентрация калия и натрия в сыворотке крови у пациентов с инциденталомиями надпочечников в сочетании с АГ

Класс	Всего п	Калий (мм/л)		Натрий (мм/л)	
		среднее значение М	СОС m	среднее значение М	СОС m
1	48	4,43	0,06	135,5	1,23
2	28	4,51	0,07	136,5	1,44
3	36	4,33	0,09	139,6	0,79
4	33	3,72*	0,11	142	1,53
5	17	3,85*	0,12	139,8	2,54

Примечание: * $p_{4,5-3,2,1} < 0,05$.

Таблица 3

Концентрация кортизола сыворотки крови и катехоламинов суточной мочи у пациентов с инцидентомами в сочетании с АГ

Класс	Кортизол утром (нМ/л)		Кортизол ночью (нМ/л)		Циркадный ритм кортизола		Катехоламины мкг/сут.	
	среднее	СОС	среднее	СОС	среднее	СОС	среднее	СОС
1 (n=48)	532,2	36,69	206,3	24,22	4,12	0,54	69,3	2,9
2 (n=28)	507,6	33,22	167,8	25,2	3,67	0,25	72,3	2,9
3 (n=36)	454	20,64	136,4	11,92	4,19	0,35	89,9	3,3
4 (n=33)	584	33,77	272,7	31,59	2,82	0,3	77,0	3,0
5 (n=17)	877,2*	73,53	602,9**	94,07	1,76***	0,33	72,0	3,4

Примечание: * $p_{3-4,3,2,1} < 0,05$; ** $p_{5-4,3,2,1} < 0,05$; *** $p_{5-3,1} < 0,05$.

неоперированных пациентов размер опухолей колебался от 5 до 30 мм, а у оперированных – от 30 до 60 мм. При сравнении обсуждаемых показателей значимой разницы не получено. Локализация опухоли была различна (левосторонней, правосторонней, двухсторонней), но существенной разницы по группам не прослеживается.

Для выявления «скрытой» гормональной активности инциденталом, сочетающихся с АГ, мы провели у обследуемых пациентов анализ показателей гормонального статуса и водно-электролитного баланса. Были изучены характер выработки и уровень кортизола, альдостерона, активность ренина плазмы, калий, натрий сыворотки крови (табл. 1).

Средние показатели калия и натрия во всех классах не превышали референтных значений. При этом, самая низкая концентрация калия сыворотки крови выявля-

Таблица 2

Концентрация альдостерона сыворотки крови и активности ренина плазмы у пациентов с инцидентомами надпочечников в сочетании с АГ

Класс	Альдостерон (пг/мл)		АРП (нг/мл)/час	
	среднее значение М	СОС m	среднее значение М	СОС m
1 (n=48)	66,4	17,28	2,02	0,28
2 (n=28)	80,4	16,8	5,29	0,44
3 (n=36)	86,56	6,46	2,17	0,57
4 (n=33)	175*	31,39	1,18**	0,11
5 (n=17)	104,9	20,37	4,18	1,74

Примечание: * $p_{4-3,2,1} < 0,05$; ** $p_{4-5,2} < 0,05$.

на у пациентов 4-го и 5-го классов. Полученная разница оказалась значимой. Средний показатель концентрации натрия сыворотки крови оказался наиболее высоким у пациентов 4-ой группы. Однако, эта разница оказалась статистически незначима.

ЛИТЕРАТУРА

- Горбань А.Н., Россиев Д.А. Нейронные сети на персональном компьютере / Под ред. В.И. Быкова. – Новосибирск: Наука, 1996. – 270 с.
- Нейронные сети. Statistica Neural Networks. Методология и технологии современного анализа данных / Под редакцией В.П. Боровикова. 2 издание, переработанное и дополненное. – М.: Горячая линия – Телеком, 2008. – 392 с.
- Россиев Д.А., Головенкин С.Е., Назаров Б.В. Определение информативности медицинских параметров с помощью нейронной сети // Диагностика, информатика и метрология – 94. Тезисы научно-технич. конф. – СПб., 1994. – С.348.
- Amaldi G., Masini F.M., Giacchetti G., et al. Adrenal Incidentaloma // Brazilian journal of Medical and Biological Research. – 2000. – Vol. 33.

– P.1177-1189.

- Bulow B., Jansson S., Juhlin C. Adrenal Incidentaloma – follow-up results from a Swedish prospective study // European Journal of Endocrinology. – 2006. – Vol. 154. – P.419-423.
- Hee Young Kim, Sin Gon Kim, M.D., Kye Won Lee. Clinical Study of Adrenal Incidentaloma in Korea // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 20. – P.303-309.
- Reincke M. Subclinical Cushing's Syndrome // Endocrinol. Metabolism Clinical North. Am. – 2000. – P.42-56.
- Tabarin A., Bardet S., Bertherat J. Exploration and management of adrenal Incidentalomas. French Society of Endocrinology consensus // Annals of Endocrinology. – 2008. – Vol. 69. – P.487-500.
- William F. Young. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome // Clinical Endocrinology. – 2007. – Vol. 66. – P.607-618.

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100. Куликов Леонид Константинович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой; Быкова Наталья Михайловна – к.м.н., зав. отделением, e-mail: NataliBykova@mail.ru; Привалов Юрий Анатольевич – к.м.н., доцент; Соболев Владимир Филиппович – к.м.н., доцент; Навтанович Наталия Александровна – врач-эндокринолог; Шабанова Ольга Гавриловна – врач-эндокринолог; Смирнов Алексей Анатольевич – к.м.н., ассистент.