
О.Г. ЖАРИКОВ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА.

УЗ «Гомельская областная клиническая больница»,
Республика Беларусь

Статья посвящена дифференцированной проспективной оценке тяжести и прогноза осложненного течения тяжелого острого панкреатита, исходя из общедоступных клинико-лабораторных данных, с использованием нового математического метода, основанного на моделировании мыслительной деятельности головного мозга. Основное содержание статьи составляет описание математического аппарата нейросетей и обоснование его преимуществ перед общепринятыми международными шкалами градации тяжести состояния, ориентированными на неспецифический прогноз развития патологического процесса. Нейросетевой метод прогнозирования позволяет врачу не только проверить собственные предположения, но и обратиться к машине за консультацией в сложных диагностических случаях.

Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, панкреонекроз, искусственные нейронные сети, искусственный интеллект, хирургия

The article is devoted to a differentiated prospective estimation of severity and the complications predicting of severe acute pancreatitis proceeding from the available clinical-laboratory data, with the use of a new mathematical method based on modeling of the cogitative activity of the brain. The basic contents of the article makes the description of the mathematical device artificial neural networks and the substantiation of its advantages in comparison with the standard international scales of gradation of the condition severity, focused on the nonspecific prognosis of the pathological process development. The ANN method of predicting allows the doctor not only to check up his own assumptions, but also to address to the machine for consultation in difficult diagnostic cases.

Keywords: an acute pancreatitis, artificial neural networks, artificial intellect, surgery

Актуальность

Проблема тяжелого острого панкреатита (ТОП) в настоящее время является одной из самых сложных в неотложной хирургии органов брюшной полости [1, 2, 3]. В последние годы наряду с отчетливой тенденцией к увеличению числа больных острым панкреатитом (ОП) чаще отмечают-ся и гнойно-септические осложнения заболевания, встречающиеся в 12–30% наблюдений панкреонекроза [4, 5]. Увеличение частоты инфекционных осложнений последовало за успехами современной комплексной терапии, позволяющей больным с тяжелыми формами панкреатита переносить стадию ферментной токсемии и ге-

модинамических расстройств. Пик летальности при ОП сместился к поздним срокам заболевания – в фазу секвестрации и нагноения [6, 17, 18]. Инфицированный панкреонекроз, сепсис становятся основной причиной смерти при ОП, обуславливая до 80–90% его летальных исходов [6, 7, 19].

Актуальность проблемы прогнозирования определяется тем, что предвидение особенностей течения заболевания в перспективе необходимо для повышения эффективности принимаемых решений. В аспекте прогнозирования характера течения ОП это: выбор оптимальной лечебно-диагностической тактики и места лечения, планирование длительности лечения, сво-

временное назначение лекарственных препаратов, в частности антибактериальной, антисекреторной и инфузионной терапии, длительности лечебного голодания, парентерального и искусственного энтерального питания.

Для идентификации больных с высоким риском осложненного течения ОП в мировом сообществе наиболее распространены 3 экспертных системы: Ranson, Glazgow и APACHE II [8, 20, 21]. Но по данным «Общеввропейского вопросника по лечению острого панкреатита» (2001) эти системы используются только в 51% специализированных хирургических центров, занимающихся проблемой ОП [22]. При анкетировании хирургических стационаров России получены следующие данные [9]: только 29% опрошенных хирургов используют систему APACHE II, 9% – SAPS и 3% – SOFA; общепринятые критерии Ranson и Glazgow применяют лишь 27 и 5% респондентов соответственно. Основная причина недостаточно частого использования этих систем является их трудоемкость и невысокая точность. Идеальный метод прогнозирования должен иметь близкие к стопроцентным специфичность и точность. Кроме того, в неотложных ситуациях 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 [10, 11].

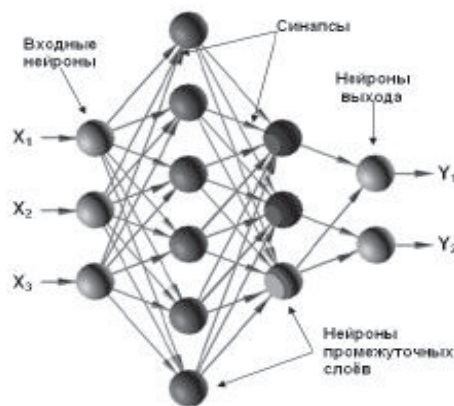
По данным ряда исследований [12, 13, 14], наибольшую практическую значимость в медицине среди методов прогнозирования и интерпретации диагностических исследований имеют искусственные нейронные сети (ИНС), благодаря их способности решать слабоструктурированные и плохо формализованные задачи. ИНС (англ. – «artificial neural networks») представляют собой нелинейную систему, позволяющую гораздо лучше классифицировать данные, чем обычно используемые

линейные методы. В приложении к медицинской диагностике и прогнозированию ИНС дают возможность значительно повысить специфичность метода, не снижая его чувствительности [12, 15, 16].

ИНС – это структура для обработки когнитивной информации, основанная на моделировании функций мозга [23]. Основу каждой ИНС составляют относительно простые, в большинстве случаев однотипные элементы (ячейки), имитирующие работу нейронов мозга. Каждый нейрон характеризуется своим текущим состоянием по аналогии с нервными клетками головного мозга, которые могут быть возбуждены или заторможены. Искусственный нейрон обладает группой синапсов – односторонних входных связей, соединенных с выходами других нейронов, а также имеет аксон – выходную связь данного нейрона, с которой сигнал (возбуждения или торможения) поступает на синапсы следующих нейронов (рис. 1) [13, 14, 15].

Для ИНС характерен принцип параллельной обработки сигналов, который достигается путем объединения большого числа нейронов в так называемые слои и соединения определенным образом нейронов различных слоев. Теоретически число слоев и число нейронов в каждом слое может быть произвольным, однако фактически оно ограничено ресурсами компьюте-

Рис. 1. Схематическое строение искусственной нейронной сети



ра, чем сложнее ИНС, тем масштабнее задачи, подвластные ей. 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) [14, 15].

Наиболее важным 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 к прогнозированию, основываясь на выявляемых ими скрытых закономерностях в многомерных данных. Положительное отличительное свойство ИНС состоит в том, что они не программируются, т.е. не используют никаких правил вывода для постановки диагноза, а обучаются делать это на примерах. По данным литературы, ИНС могут демонстрировать удивительные свойства, присущие мозгу человека, в том числе отыскивать закономерности в запутанных данных [12 – 15].

Цель работы – построение системы раннего прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза, проведение сравнительного анализа прогностической способности с существующими системами оценки осложненного течения ОП.

Материал и методы

В основу настоящего исследования положены результаты наблюдения 1610 больных ОП, находившихся на лечении в хирургических отделениях и ОАРИТ Гомельской областной клинической больницы с 1996 по 2007 г.г. В работе использовались международная классификация ОП, принятая согласительным симпозиумом в 1992 г. в Атланте (США) [24] и клинико-морфоло-

гическая классификация, принятая на IX Всероссийском съезде хирургов в 2000 г. [7].

В соответствии с данными классификациями отечная (легкая) форма ОП установлена у 1212 (75,3%), панкреонекроз (ТОП) – у 398 (24,7%) пациентов. Диагноз ОП верифицирован на основании комплексного обследования, включающего клинические (жалобы, анамнез заболевания, результаты объективного обследования), лабораторные данные (лейкоциты крови, ЛИИ, гематокрит, СОЭ, глюкоза, общий белок, билирубин, мочевины, креатинин, амилаза крови и мочи, электролитный состав крови, ПКТ и т.д.). Арсенал инструментальных методов исследования включал ультразвуковое сканирование забрюшинного пространства и брюшной полости, ФГДС, КТ с контрастным усилением или без него, лапароскопию и др. Определение инфицированности зон панкреонекроза и жидкостных скоплений основывалось на бактериологическом исследовании материала, полученного при пункции под УЗ-контролем или интраоперационно. У всех пациентов также проведена оценка тяжести течения ОП по балльным системам Ranson и APACHE II.

Предпринято 2 варианта исследования: ретроспективное (для выявления наиболее значимых факторов и создания системы прогноза) и проспективное (для оценки достоверности разработанной модели). На основании полученных результатов обследования и лечения создана база данных «Острый деструктивный панкреатит» для ввода, хранения и анализа информации о больных с панкреонекрозом. База включает в себя паспортную часть, данные объективных, лабораторных и инструментальных методов обследования, выполненные оперативные вмешательства, осложнения, медикаментозное лечение и др. (в общей сумме учтено 89 показателей).

Для построения первого функционального блока ИНС, предназначенного для

раннего прогнозирования развития гнойных осложнений ТОП, использованы клинические, лабораторные и инструментальные данные 345 пациентов (при поступлении и в течение первых 24 часов госпитализации). Дизайн исследования: исключены пациенты с фульминантным течением ОП, посттравматическим и послеоперационным ОП, а также больные, у которых на момент поступления имелись явные признаки гнойного панкреатита (гноетечение из раны, по дренажам).

Для создания второго функционального блока ИНС, целью которого является выявление развившихся гнойных осложнений во время пребывания больного в стационаре, применены клинические, лабораторные, инструментальные данные 73 пациентов в сутки нагноения и за 3 суток до его возникновения. Гнойный процесс подтвержден результатами микроскопического и/или микробиологического исследований пунктатов (аспирагов) ткани поджелудочной железы, перипанкреатической клетчатки, жидкостных скоплений, полученных под УЗ-контролем и/или интраоперационно. Дизайн исследования: исключены данные больных с неинфицированными формами панкреонекроза, фульминантным течением заболевания, с наличием явных признаков нагноения в первые сутки госпитализации, оперированных по поводу гнойных осложнений ранее 3 суток с момента госпитализации.

Рассчитаны чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая значимость созданных систем прогнозирования на основе ИНС и балльных систем подсчета Ranson и APACHE II.

Результаты и обсуждение

Один из самых сложных вопросов, который приходится решать при разработке нейросетевых приложений, – это вопрос о том, какие данные взять в качестве вход-

ных для ИНС. Единственный способ получить полную гарантию того, что входные данные выбраны наилучшим образом, состоит в том, чтобы перепробовать все возможные варианты входных наборов данных и архитектур сетей и выбрать из них наилучший [16]. Самое действенное средство решения данного вопроса – это «генетический алгоритм отбора входных данных» (Genetic Algorithm Input Selection). Кроме того, данный метод позволяет значительно уменьшить число входных переменных путем выявления степени их корреляции с результатом. Так, из 36 показателей, отобранных для построения ИНС, выделено 12 наиболее значимых: прошедшее время с начала заболевания, ранние операции, выраженный болевой синдром, ИМТ, пульс, частота дыхания, наличие или отсутствие жидкостных скоплений и/или инфильтрата в брюшной полости, вздутие живота, число палочкоядерных форм лейкоцитов, глюкоза, мочевины, эффект от интенсивной комплексной терапии в течение первых 24 часов госпитализации.

На основании вышеизложенных данных создано 300 моделей ИНС, из которых выбрана одна, продемонстрировавшая наилучшие возможности – ИНС типа «Много-слойный персептрон» (Multilayer Perceptron) с тремя слоями нейронов: 12 нейронов в первом (входном) слое, 11 – во втором, и 1 – в третьем (выходном) слое (рис. 2, см. вкладыш). Суммарная ошибка разработанной сети невысока – 0,18%, уровень корректной классификации случаев – 96%, площадь под ROC-кривой – 95,4%.

Выборка пациентов рандомизированно разделена на 3 группы – основную (для обучения ИНС), контрольную (для верификации обученной ИНС) и тестовую.

Обучение сети выполнено методом обратного распространения ошибки по материалам основной группы больных (298 примеров). Суть метода состоит в последовательном обучении сети на данных из обучающего множества. На каждой итерации

(эпохе) все наблюдения из обучающего множества по очереди подаются на вход сети. Сеть обрабатывает их и выдает выходные значения, которые сравниваются с целевыми выходными значениями, и ошибка, т.е. разность между желаемым и реальным выходом, используется для корректировки весов сети так, чтобы уменьшить эту ошибку [16]. Верификация обученной сети выполнена на основании данных контрольной группы пациентов (50 случаев), которые не использовались для обучения. Качество обучения ИНС обычно оценивается по среднеквадратической ошибке (СКО). По сути, целью обучения является минимизация СКО. На рисунке 3 показано изменение СКО на примерах обучающего и контрольного множеств. Данный рисунок иллюстрирует процесс обучения и верификации ИНС: по мере увеличения числа предъявлений примеров обучающей выборки (ось x), СКО постепенно уменьшается (ось y). Верхняя кривая демонстрирует процесс верификации, нижняя – процесс обучения. СКО верифицирующего

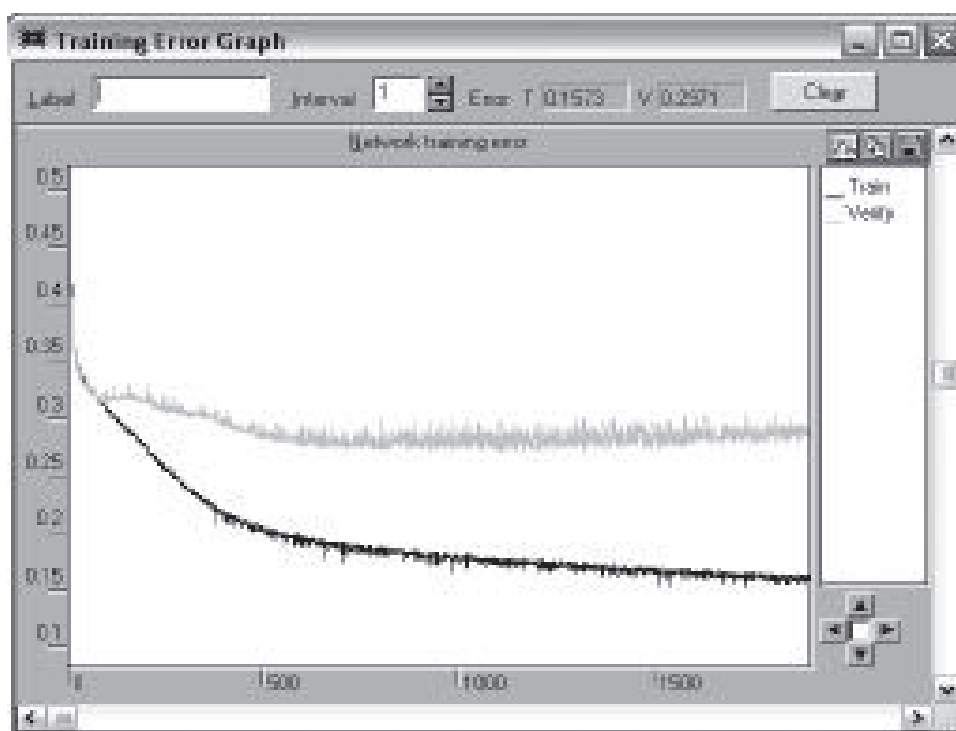
множества характеризует способность сети к обобщению на примерах, которые не использовались в процессе обучения. По мере уменьшения СКО обучающей выборки, ошибка верифицирующего множества остается достаточно стабильной и небольшой.

Одной из важных характеристик работы обученной сети является число и характер ошибок для отдельных наблюдений (рис. 4). Во всей выборке неправильно классифицирован 21 случай из 398 (ошибка 5,28%). При анализе ошибок выявлено, что сеть более насторожена к прогнозированию инфицированного панкреонекроза (14 случаев), что, по сути, является положительным моментом, т.к. более важно «не упустить» ни одного пациента с гнойными осложнениями.

Чувствительность обученной ИНС составила 94,7%, специфичность – 96,8%, точность – 94,7%, положительная прогностическая значимость – 92,2%, отрицательная прогностическая значимость – 96,8%.

При построении второго функциональ-

Рис. 3. График обучения и верификации ИНС



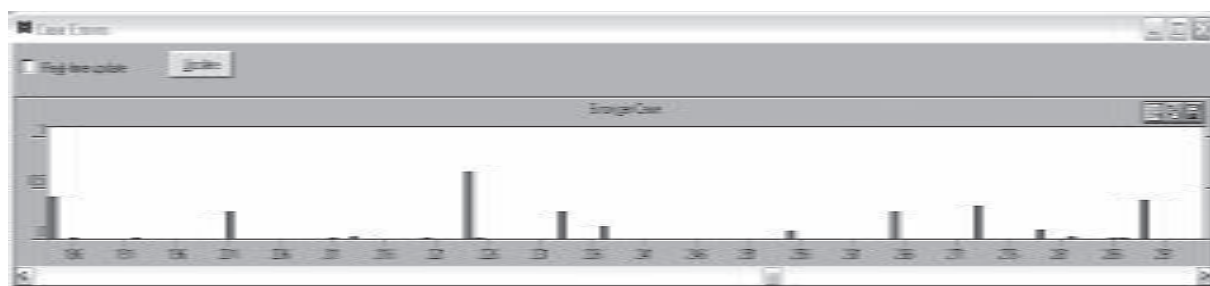


Рис. 4. Ошибки для отдельных наблюдений

ного блока ИНС посредством генетического алгоритма отбора входных данных выделено 14 входных параметров, имеющих наибольшее влияние на искомый результат (сутки с момента заболевания, повторность госпитализации, ранние операции, ИМТ, температура тела, частота дыхания, пульс, вздутие живота, наличие инфильтрата (жидкостных скоплений), СОЭ, лейкоциты крови, число палочкоядерных форм лейкоцитов, глюкоза, мочевины). Лучшей конфигурацией сети признана ИНС типа «Многослойный персептрон» с 4 слоями нейронов: 14 нейронов в первом (входном) слое, 13 – во втором, 13 – в третьем и 1 в четвертом (выходном) слое (рис. 5, см. вкладыш). Суммарная ошибка разработанной сети невысока – 0,81%, уровень корректной классификации случаев – 100%, площадь под ROC-кривой – 98,7%.

Выполнено обучение, верификация и тестирование сети. Чувствительность, специфичность, точность, положительная и

отрицательная прогностическая значимость ИНС составили 94,5%.

Для проведения сравнительного анализа прогностической способности систем для всех пациентов рассчитаны баллы по многопараметрическим шкалам Ranson и APACHE II (таблица 1).

Тестирование показало неудовлетворительные способности этих систем в отношении прогнозирования развития инфицированного панкреонекроза. Так, шкала Ranson предсказала 91 «ошибочный инфицированный панкреонекроз» (ошибка 50,8%) и 78 «ошибочных неинфицированных панкреонекрозов» (ошибка 35,6%). Средняя ошибка шкалы Ranson составила 42,5%. Шкала APACHE II неправильно спрогнозировала 67 инфицированных форм заболевания (ошибка 37,4%) и 122 неинфицированных (ошибка 55,7%); средняя ошибка – 47,5%.

Сравнительный анализ прогностических показателей систем Ranson, APACHE

Таблица 1

Оценка по шкалам Ranson и APACHE II

Система подсчета		Число пациентов (n=398)	
Ranson	1-3 балла	154	(38,8%)
	4-5 баллов	199	(50,0%)
	6 баллов и больше	45	(11,2%)
APACHE II	0-4 балла	5	(1,3%)
	5-9 баллов	144	(36,2%)
	10-14 баллов	127	(31,9%)
	15-19 баллов	97	(24,4%)
	20 баллов и больше	25	(6,2%)

Таблица 2

Прогностические показатели систем Ranson, APACHE II и ИНС

Показатель / Система	Ranson	APACHE II	ИНС	
			I блок	II блок
Чувствительность	25,1%	31,9%	94,7%	94,5%
Специфичность	62,2%	42,6%	96,8%	94,5%
Точность	56,7%	53,6%	94,7%	94,5%
Положительная прогностическая значимость	49,3%	62,8%	92,2%	94,5%
Отрицательная прогностическая значимость	64,3%	44,1%	96,8%	94,5%

II и двух блоков ИНС продемонстрирован в таблице 2.

Проведенный ROC-анализ подтвердил полученные результаты. Так, площадь под

ROC-кривой для шкалы Ranson составила 57%, APACHE II – 54%, первого блока ИНС – 97% и второго блока – 99,6% (рис. 6).

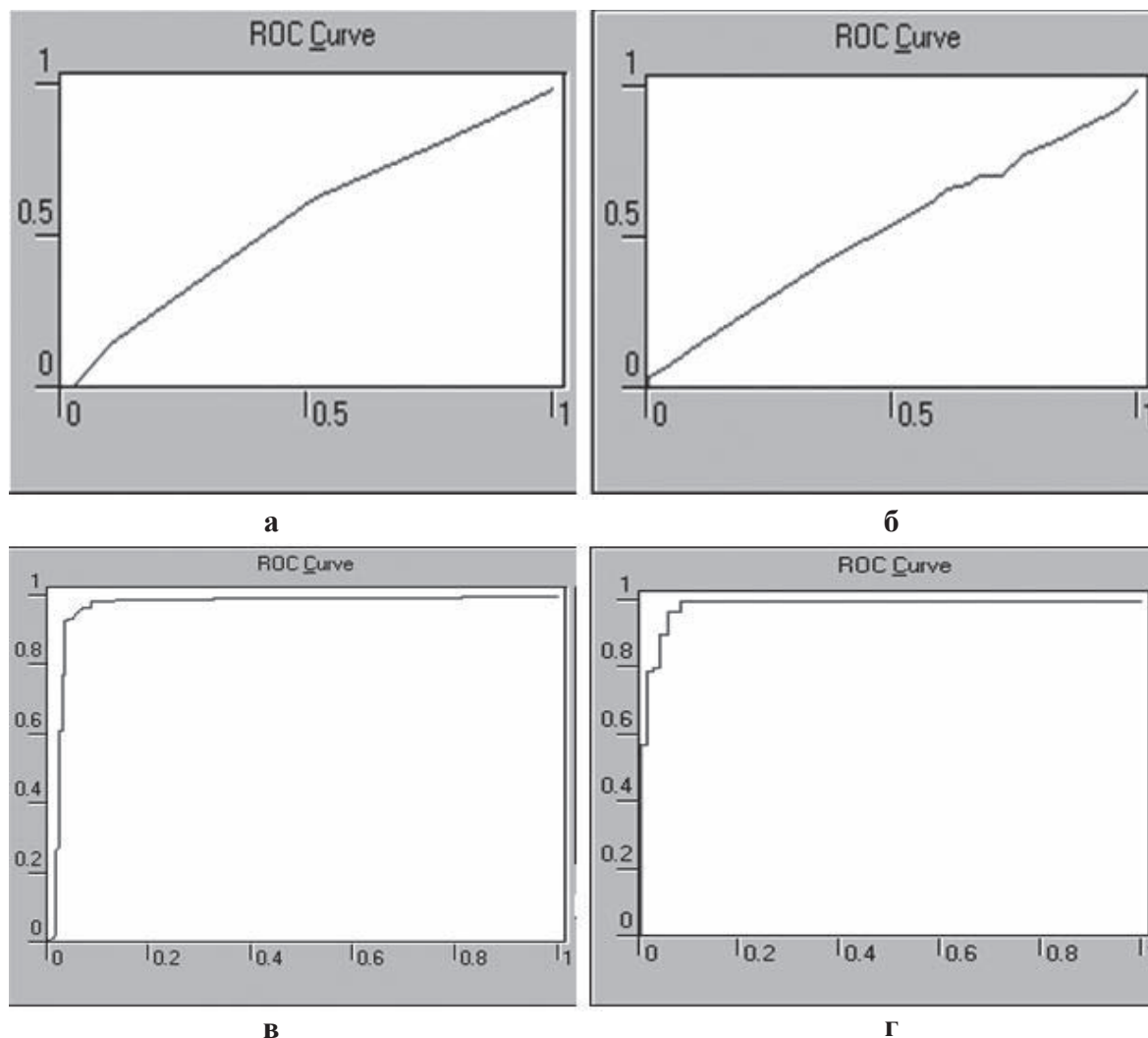


Рис. 6. ROC-кривые прогностической точности шкал Ranson (а), APACHE II (б), первого (в) и второго (г) функциональных блоков ИНС

Выводы

1. Существующие в настоящее время методы объективизации тяжести острого панкреатита и прогнозирования его осложненного течения, несмотря на их сложность и трудоемкость, показали недостаточную точность и поэтому не отвечают современным требованиям практической медицины.

2. Разработанная система нейросетевой оценки вероятности осложненного течения тяжелого острого панкреатита продемонстрировала высокие прогностические результаты на основании набора информативных и общедоступных клинико-лабораторных критериев, чем выгодно отличается от существующих систем прогноза.

3. Первый функциональный блок ИНС позволяет прогнозировать осложненное течение острого панкреатита в течение первых 24 часов с момента госпитализации, что необходимо для повышения эффективности принимаемых решений о выборе оптимальной тактики и места лечения больного, планировании длительности лечения, своевременного назначения лекарственных препаратов.

4. Второй функциональный блок ИНС, основанный на динамическом мониторинге клинико-лабораторных показателей пациентов с острым панкреатитом, не имеет известных аналогов и позволяет определить тактику дальнейшего лечения больного путем выявления развившихся гнойных осложнений и определения показаний для инвазивного теста – тонкоигльной аспирационной биопсии ткани поджелудочной железы и/или некротизированной перипанкреатической клетчатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы / С. З. Бурневич [и др.] // Вестник хирургии. – 2000. – Т. 159, № 2. – С. 116-123.
2. Нестеренко, Ю. А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита / Ю. А. Нестеренко, В. В. Лапте, С. В. Михайлуков. – Москва: Бином-Пресс, 2004. – 304 с.
3. Толстой, А. В. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит / А. В. Толстой, Р. А. Сопия, Д. В. Красноголов. – СПб.: Гиппократ, 1999. – 220 с.
4. Абдоминальный сепсис у хирургических больных / В. С. Савельев [и др.] // Анналы хирургии. – 2000. – № 6. – С. 11-18.
5. Шалимов, С. А. Острый панкреатит и его осложнения / С. А. Шалимов, А. П. Радзиховский, М. Е. Ничитайло. – Киев: Наукова думка, 1990. – 272 с.
6. Нестеренко, Ю. А. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита: руководство для врачей и преподавателей / Ю. А. Нестеренко, А. И. Лищенко, С. В. Михайлуков. – Москва: ВЦИМЦ МЗ РФ, 1998. – 169 с.
7. Деструктивный панкреатит. Стандарты диагностики и лечения: проект составлен по материалам IX Всерос. съезда хирургов, сост. 20-22 сентябр. 2000 г. в г. Волгограде / В. С. Савельев [и др.] // Анналы хирургич. гепатологии. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 115-122.
8. Бескосный, А. А. Критерии прогноза тяжелого течения острого панкреатита / А. А. Бескосный, С. А. Касумьян // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 24-32.
9. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации) / В. С. Савельев [и др.] // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 34-39.
10. Светухин, А. М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных / А. М. Светухин, А. А. Звягин, С. Ю. Слепнев // Хирургия. – 2002. – № 9. – Ч. I. – С. 51-57.
11. Светухин, А. М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных / А. М. Светухин, А. А. Звягин, С. Ю. Слепнев // Хирургия. – 2002. – № 10. – Ч. II. – С. 60-69.
12. Андрейчиков, А. В. Интеллектуальные информационные системы / А. В. Андрейчиков, О. Н. Андрейчикова. – Москва: Финансы и статистика, 2006. – 424 с.
13. Гельман, В. Я. Медицинская информатика: практикум / В. Я. Гельман. – СПб.: Питер, 2002. – 480 с.
14. Осовский, С. Нейронные сети для обработки информации / С. Осовский; пер. с пол. И. Д. Рудинского. – Москва: Финансы и статистика, 2004. – 344 с.
15. Боровиков, В. П. Прогнозирование в системе Statistica в среде Windows / В. П. Боровиков, Г. И. Ивченко. – Москва: Финансы и статистика, 2006. – 368 с.

16. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks: пер. с англ. // StatSoft Russia. – Москва: Горячая линия-Телеком, 2001. – 182 с.
17. Banks, P. A. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences / P. A. Banks // Hepatogastroenterology. – 1991. – Vol. 38, N 2. – P. 116-119.
18. Beger, H. G. Bacterial contamination of pancreatic necrosis / H. G. Beger, R. Bittner, M. Buchler // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91, N 2. – P. 433-438.
19. Pancreatitis abscess and infected pancreatic necrosis / R. Bittner [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1987. – Vol. 32, N 10. – P.1082-1087.
20. Acute Pancreatitis / M. Buchler [et al.]. – Berlin, Vienna: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1999. – 200 p.
21. Forsmark, C. E. Pancreatitis and its complications / C. E. Forsmark. – New Jersey: Humana Press Inc., 2005. – 349 p.
22. Evidence of wide variation in the surgical management of severe acute pancreatitis: results of a pan-European study / G. C. Beattie [et al.] // Gastroenterology – 2001. – Vol. 120. – P. 494-504.
23. New directions in statistical signal processing: from systems to brain / S. Haykin [et al.]. – Cambridge, London: The MIT Press, 2007. – 514 p.
24. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, Sept. 11-13, 1992 yr. // Arch. Surg. – 1993. – Vol. 128. – P. 586-590.

Поступила 29.08.2008 г.