

На правах рукописи

**Шевченко Юрий Владимирович**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ  
С РАДИКАЛЬНЫМИ ОПЕРАЦИЯМИ ПО ПОВОДУ  
РАКА ЛЕГКОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ  
БИНАРНОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ И  
ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ**

05.13.01 – Системный анализ, управление и обработка информации  
(медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский Государственный Медицинский Университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и Федеральном государственном учреждении «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи.

**Научный руководитель:** Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медицинской кибернетики и информатика ГОУ ВПО РГМУ Росздрава  
Зарубина Татьяна Васильевна

**Официальные оппоненты:** Доктор медицинских наук, профессор,  
Гл. научный сотрудник отделения проблем социально значимых заболеваний ФГУ «ЦНИИОИЗ» Росздрава  
Киселёв Александр Сергеевич

Доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета  
Карась Сергей Иосифович

**Ведущая организация:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тульский государственный университет».

Защита состоится 7 ноября 2008 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.110.01 в Федеральном государственном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации по адресу: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «ЦНИИОИЗ» Росздрава по адресу: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2008 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Сошников Евгений Иванович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность исследования**

Злокачественные заболевания легких занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. Рак легких – наиболее распространенная форма злокачественных новообразований во всем мире. Для России стандартизованный показатель заболеваемости раком легкого составляет 66 человек на 100 тысяч у мужчин и 6,9 человек на 100 тысяч среди женщин. Ежегодно заболевают раком легкого свыше 63000 человек, в том числе свыше 53000 мужчин.

В структуре смертности от онкологических заболеваний рак легкого также занимает первое место. В 2006 году от злокачественных заболеваний легкого умерли 58,9 тысяч человек, что составило 21% всех смертей от злокачественных заболеваний.

Для лечения рака легкого используется большой арсенал средств: противоопухолевая химиотерапия, лучевая терапия, однако основным методом радикального лечения рака легкого является хирургическое вмешательство. Лечение заключается в удалении пораженной опухолью части легкого или всего легкого. Хирургическое лечение может сочетаться с лучевой терапией или лекарственной противоопухолевой терапией.

Операции по поводу рака легкого являются травматичными: происходит значительная резекция малого круга кровообращения, в течение операции может происходить объемная кровопотеря, значительно снижается поверхность газообмена в легких. В раннем послеоперационном периоде существует высокий риск развития осложнений, в первую очередь со стороны респираторной и сердечно-сосудистой системы. После операции по поводу рака легкого пациенты нуждаются в постоянном наблюдении и специализированном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Важно заблаговременно выявить пациентов с высоким риском развития осложнений. Объективизированный прогноз тяжести протекания послеоперационного периода с помощью математических методов может содействовать выбору оптимальной схемы лечения в отделении реанимации и обеспечить повышенное внимание персонала к пациентам с высоким риском развития осложнений. Таким образом, актуальной задачей является разработка математических алгоритмов для прогнозирования тяжести течения раннего послеоперационного периода у данной категории пациентов.

При анализе данных литературы нами был обнаружен ряд работ по прогнозированию исхода заболевания раком легкого. Однако большинство исследований посвящено прогнозированию отдаленных результатов лечения [А.А.Рукосуев 1991, В.Л. Жарков соавт. 1990]; работы, в которых рассматривается прогноз течения послеоперационного периода, очень немногочисленны [С.Н. Скорняков соавт. 1997, М.В.Гасс 2006]. Чаще всего в этих работах прогнозируется риск смерти пациентов.

Для прогнозирования исхода заболевания раком легкого разными авторами использовались различные алгоритмы. Высокие результаты получены в исследованиях, использовавших метод искусственных нейронных сетей [Santos-García G, 2004] и метод бинарной логистической регрессии [В.В. Ручкин 2003, Marchevsky AM 1998]. Работы, посвященные сравнению эффективности этих методов, единичны и не дают однозначного результата о превосходстве одного из методов. Подобных отечественных работ, посвященных раку легкого, нами не найдено.

### **Цель исследования**

Прогнозирование благоприятного и неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода у больных с радикальными операциями по поводу рака легкого с использованием метода бинарной логистической регрессии и метода искусственных нейронных сетей.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить ряд **задач**:

1. Определить набор независимых переменных для построения моделей с использованием бинарной логистической регрессии и метода нейронных сетей на основе результатов предоперационного обследования пациентов, интраоперационных данных и данных, доступных при поступлении в отделение интенсивной терапии.
2. Определить зависимую переменную, отражающую тяжесть течения раннего послеоперационного периода у больных с радикальными операциями по поводу рака легкого.
3. Построить прогностические модели течения раннего послеоперационного периода на основе методов бинарной логистической регрессии, полносвязных и многослойных искусственных нейронных сетей (ИНС) и сопоставить их эффективность.
4. Сравнить качество построенных прогностических моделей на выборках данных пациентов разного объема и с разной полнотой исходной информации.

5. Разработать информационное, алгоритмическое и программное обеспечение для прогнозирования тяжести течения послеоперационного периода у больных с радикальными операциями по поводу рака легкого. Разместить программное средство в общедоступных ресурсах и в виде модуля информационной системы отделения реанимации и интенсивной терапии.

### **Научная новизна работы**

Впервые для решения задачи прогнозирования тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных с радикальными операциями по поводу рака легкого использовались методы построения моделей на основе регрессионного анализа и искусственных нейронных сетей, проведено сопоставление эффективности применения этих методов.

Показано, что качество прогностических моделей, как на основе бинарной логистической регрессии, так и на основе искусственных нейронных сетей зависит в большей степени от полноты исходной информации и в меньшей степени от объема выборки.

Впервые для оценки тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных с радикальными операциями по поводу рака легкого использовалась комплексная переменная, основанная на экспертной оценке, определяемой с учетом длительности пребывания пациента в отделении реанимации, наличия послеоперационных осложнений и необходимости протезирования жизненно-важных функций организма.

### **Практическая значимость работы**

Разработанное программное средство прогнозирования тяжести течения раннего послеоперационного периода после радикальных операций по поводу рака легкого позволяет врачам анестезиологам-реаниматологам в момент поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии определить риск развития у него осложнений. Это дает возможность выбрать оптимальную схему лечения, исходя из индивидуального прогноза пациента. Разработанное программное средство может использоваться как автономно, так и в составе медицинской информационной системы отделения реанимации и интенсивной терапии «ИНТЕРИС».

### **Внедрение в практику**

Разработанные модели встроены в прогностический модуль информационной системы отделения реанимации и интенсивной терапии

«ИНТЕРИС» и используются в повседневной практике отделения анестезиологии и реанимации Российского научного центра Рентгенорадиологии.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационного исследования доложены на XI ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых (Москва 13–15мая 2007г.), и на научных семинарах кафедры медицинской кибернетики и информатики и ПНИЛ разработки медицинских информационных систем РГМУ 23 апреля и 25 июня 2008 года.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 1 статья в журнале, входящем в перечень ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, глав обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 121 источник, из них 60 работ отечественных и 61 иностранных авторов. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 42 таблицами.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

**В первой главе** представлен обзор данных литературы. Глава содержит обзор классификаций рака легкого, методов исследования, используемых в клинической практике для установления и уточнения диагноза у больных раком легкого, методов и программ лечения пациентов с раком легкого. Большая часть литературного обзора посвящена исследованиям по прогнозированию исхода и течения заболевания у пациентов с раком легкого с помощью различных математических моделей. Проанализированы различные параметры, характеризующие течение и исход рака легкого. Рассмотрены клинические данные и разнообразие математических методов, используемых для построения прогностических моделей. Отдельно рассмотрены модели на основе регрессионного анализа и модели с использованием метода искусственных

нейронных сетей. Особое внимание посвящено работам, в которых производилось сравнение моделей, построенных на основе регрессионного анализа, с моделями на основе нейронных сетей для прогнозирования течения рака легкого и других заболеваний.

Во **второй главе** содержится характеристика клинического материала и описание использованных в работе математических методов.

Исследование проводилось с сентября 2005 по март 2008 года на базе отделения анестезиологии и реанимации Российского Научного Центра Рентгенорадиологии (директор академик РАМН В.П.Харченко, руководитель лаборатории анестезиологии и реанимации д.м.н. М.В.Петрова).

В исследовании были рассмотрены данные историй болезни 500 пациентов, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации после операции по поводу рака легкого в период с 1992 по 2007 год. Данные пациентов, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации (ОАиР) в период с 1992 по 2003 год, составили ретроспективный массив. Этот массив содержал данные историй болезни 375 пациентов. С мая 2003 года по октябрь 2007 набирался проспективный массив, включавший расширенный набор параметров. За это время проанализированы данные 125 пациентов после операций по поводу рака легкого.

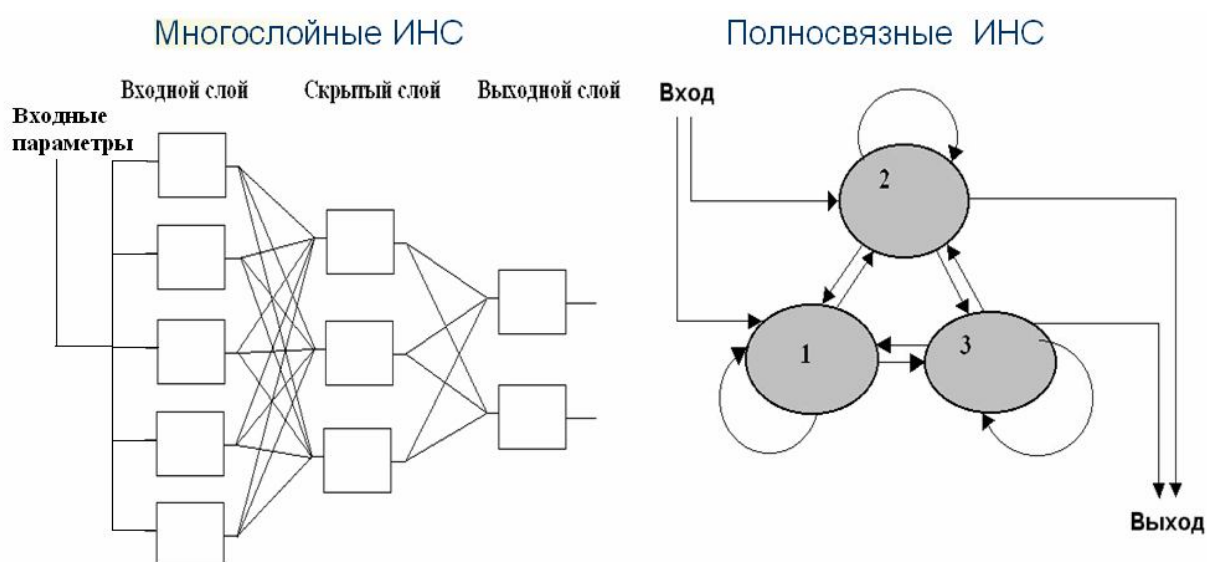
Необходимая информация была получена из историй болезни пациентов (дооперационные лабораторные исследования), из общебольничной медицинской информационной системы Российского Научного Центра Рентгенорадиологии «МЕДИС» (результаты дооперационных инструментальных исследований) и информационной системы отделения реанимации и интенсивной терапии «ИНТЕРИС» (интраоперационные данные).

В ретроспективном массиве описание каждого пациента состояло из значений 124 переменных, содержащих паспортную информацию, характеристику опухоли, тип операции, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования до и во время операции, величину кровопотери. С целью построения более качественной модели в проспективном массиве был значительно расширен набор переменных. Для описания опухолевого процесса были использованы данные компьютерной томографии, данные рентгенологического исследования, а также результаты гистологического и цитологического исследований материала биопсии. В проспективный массив добавлены результаты общего и биохимического анализа крови, исследования свертывающей системы крови. Значительно расширен набор переменных, описывающих сопутствующие заболевания пациентов. Использовались данные анамнеза, инструментальных исследований, информация о проведенных курсах химиотерапии и лучевой

терапии. Кроме исхода и длительности пребывания в ОАиР, в проспективном массиве содержится детальное описание послеоперационных осложнений.

Для того, чтобы учесть все особенности течения раннего послеоперационного периода, в качестве зависимой переменной нами была использована экспертная оценка тяжести течения послеоперационного периода. Эту оценку проводил опытный врач анестезиолог-реаниматолог с учетом длительности пребывания пациента в ОАиР, наличия послеоперационных осложнений и необходимости протезирования жизненно-важных функций (кровообращение, дыхание). В ретроспективном массиве пациенты с гладким течением послеоперационного периода составили 61% (217 пациентов), пациенты с осложненным течением послеоперационного периода – 39% (138 пациентов). В проспективный массив вошли 64 пациента (55%) с гладким и 53 пациента (45%) с осложненным течением послеоперационного периода.

Построение прогностических моделей осуществлялось с использованием метода бинарной логистической регрессии и метода искусственных нейронных сетей. При построении нейросетевых моделей использовались две принципиально разные архитектуры: полносвязные нейронные сети и многослойные нейронные сети. В многослойных сетях различают входной слой, на который подаются значения независимых переменных, выходной слой, а также скрытые слои, находящиеся между ними. В полносвязных нейронных сетях каждый нейрон связан с каждым, в том числе с собой (Рис. 1).



**Рис. 1. Многослойные и полносвязные нейронные сети. В многослойной нейронной сети сигнал поступает на нейроны входного слоя, передается на нейроны скрытого слоя, а затем поступает на выходные нейроны. В полносвязных сетях часть нейронов является входными(1,2), результаты части нейронов являются выходами сети(2,3).**



Построение моделей на основе бинарной логистической регрессии и многослойных нейронных сетей производилось с использованием статистического пакета SPSS for Windows (модули SPSS Regression Models и SPSS Neural Networks), для построения моделей полносвязных нейронных сетей использовалась программа Panalyzer 5.0 [Д.А. Россиев, 1995].

При построении всех моделей использовался единый алгоритм. На первом этапе производился отбор переменных для включения в модели. Для логистической регрессии отбор переменных осуществлялся с помощью оценки значимости различий между группами с гладким течением послеоперационного периода и осложненным течением послеоперационного периода по каждому признаку. Значимость различий определялась с помощью Т-критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных и с помощью критерия Манна-Уитни для остальных переменных. Для построения моделей использовались переменные с  $p \leq 0,1$ . Для моделей на основе искусственных нейронных сетей отбор переменных для включения в модели заключался в оценке вклада каждой входной переменной в результат модели. В итоговые списки включали переменные, имеющие максимальный вклад в результат модели.

На втором этапе построения моделей варьировались их параметры. Для моделей бинарной логистической регрессии определялось включение или исключение регрессионной константы. Для моделей на основе искусственных нейронных сетей определялось количество нейронов, функция активации, алгоритм обучения сети.

На третьем этапе оценивалось качество моделей. Для этого использовались: производительность (процент правильных отнесений), чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой. Для моделей бинарной логистической регрессии и многослойных нейронных сетей нами был разработан специальный программный модуль для проведения процедуры скользящего экзамена.

**В третьей главе** представлены результаты исследования и их обсуждение.

На начальном этапе исследования был разработан алгоритм набора проспективных данных и их использования в процессе построения моделей. Набор информации основывался на сохранении всех доступных данных, которые поступали из историй болезни пациентов и из общепольничной медицинской информационной системы Российского Научного Центра Рентгенодиагностики «МЕДИС», в информационной системе отделения реанимации и интенсивной терапии «ИНТЕРИС». Данные из историй болезни вводились в «ИНТЕРИС» вручную. Данные из информационной системы «МЕДИС» импортировались в виде текстовых файлов. Все текстовые файлы были распределены на 5 групп:

1. Данные общеклинического анализа крови и лейкоцитарной формулы, данные биохимического анализа крови, данные анализа свертывающей системы крови.
2. Заключение по результатам инструментальных методов исследования (компьютерной томографии, рентгенограммы легких, ультразвуковых и эндоскопических исследований гистологического исследования материалов биопсии) и консультаций врачей-специалистов.
3. Предоперационный осмотр анестезиологом, протокол операции, протокол анестезии.
4. Анамнез, состояние больного по данным осмотра и предоперационный эпикриз.
5. Данные спирографии и сцинтиграфии.

Количественная информация извлекалась из текстовых файлов с помощью процедур обработки текста и запросов MS Access.

После ввода всех доступных данных в «ИНТЕРИС» осуществлялся их импорт в общую таблицу MS Excel. Затем таблица была преобразована в формат данных SPSS и в формат виртуальных таблиц Panalyzer для дальнейшего исследования переменных и построения моделей.

Для ретроспективного массива, который имел большое количество пропусков, использовались процедуры автоматического заполнения пропущенных значений. Процедуры различались в зависимости от типа переменных (Таблица 1). Большая часть переменных относилась к непрерывным. Непрерывными считались переменные, принимающие множественные значения (более 5), в том числе целочисленные. Другим рассматриваемым типом были дискретные переменные, принимающие ограниченное количество значений. Для непрерывных переменных использовалась процедура заполнения пропусков с помощью линейной интерполяции. Последнее непустое значение до и первое непустое значение после пропущенного используются для построения интерполяционной прямой в зависимости от порядкового номера записи.

Для дискретных переменных использовалось заполнение пропусков наиболее часто встречающимся значением. Часть переменных описывала наличие или отсутствие признака. Для таких переменных использовалось заполнение пропусков значением «нет признака».

Таблица 1.

**Процедуры заполнения пропущенных значений в зависимости от типа переменной.**

<b>Тип переменных</b>	<b>Метод заполнения пропущенных значений</b>
Непрерывные	С помощью линейной интерполяции
Дискретные	Наиболее часто встречающееся значение
Бинарные дискретные (наличие/отсутствие признака)	Значение «нет признака»

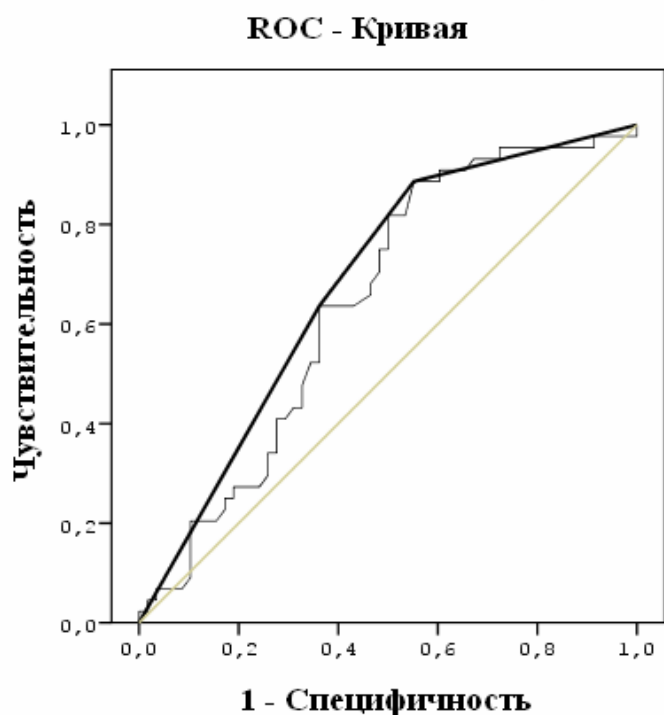
На следующем этапе работы был произведен отбор переменных для включения в процесс построения моделей.

При отборе переменных с помощью оценки значимости различий в группах с гладким и осложненным течением послеоперационного периода для ретроспективного массива были отобраны 34 переменные, для которых р-значение не превышало 0,1. Для проспективного массива были отобраны 32 переменные.

Для выбора переменных с помощью многослойных нейронных сетей строились и обучались модели нейронных сетей на основе всего массива. Для каждого параметра рассчитывалась его значимость в модели (Importance). В связи с тем, что начальная карта весов в SPSS Neural Networks создается случайным образом, значимости параметров могут различаться в разных экспериментах. Для более точной оценки значимости параметров нейронная сеть на основе каждого набора параметров строилась многократно (от 2 до 10 раз) с целью установить параметры, для которых высокая значимость стабильна. Для ретроспективного массива были отобраны 10 переменных, для проспективного – 11 переменных.

Оценка переменных для использования в модели полносвязных нейронных сетей производилась с помощью сетей, построенных на обучающей выборке, включавшей весь массив данных. Модели состояли из разного количества нейронов – от 3 до 20. Для каждой переменной в обученной сети рассчитывались значимость в каждой сети, а также усредненная значимость для нескольких сетей. После обучения сетей и оценки значимости переменные ранжировались. Для ретроспективного массива были отобраны 23 переменные, для проспективного – 13 переменных.

Для достижения лучших результатов часть переменных была преобразована из непрерывных в дискретные. Для преобразования использовался анализ с помощью ROC-кривых. Сначала строилась ROC – кривая для определения влияния исследуемой переменной на значение выходной переменной (Рис. 2).



**Рис. 2. ROC – кривые для непрерывной и дискретизированной переменной «резервный объем вдоха». (Кривая для дискретизированной переменной отмечена насыщенным цветом)**

Затем визуально определялись точки перегиба ROC-кривой. Эти точки максимально отдалены от прямой  $y=x$ . По значениям чувствительности и специфичности определялись значения параметра в точке перегиба. Эти значения становились граничными для дискретизации.

Преобразование производилось в том случае, когда площадь под ROC-кривой увеличивалась более чем на 5% (Таблица 2).

**Таблица 2.**

**Значения площади под ROC-кривой (auROC) и р-значения для непрерывных переменных и переменных, полученных с помощью ROC-анализа.**

Переменная	auROC		р-значение	
	до преобразования	после преобразования	до преобразования	после преобразования
Резервный объем вдоха, л	0,645	0,682	0,012	0,001
Минутная объемная скорость на 75% выдоха, л/с	0,642	0,676	0,011	0,001
pH	0,604	0,647	0,049	0,003
Кальций плазмы, мэкв/л	0,611	0,647	0,073	0,002

После отбора переменных строились модели на основе бинарной логистической регрессии и на основе искусственных нейронных сетей.

При построении моделей на основе **бинарной логистической регрессии** из отобранных переменных выбирались наборы, при которых модель имеет максимальный процент верных отнесений. Для этого использовались прямой и обратный пошаговые методы выбора. Прямой метод заключается в построении модели на основе наиболее значимой переменной и пошаговом добавлении других переменных. При обратном методе модель строится на основе всех переменных, а затем, исключая по одной переменной, определяется оптимальный набор.

В результате построения модели на основе ретроспективного массива была получена модель, которая имела процент верных отнесений 75%, наибольшее значение специфичности составило 0,88. Значение чувствительности не превышало 0,70. При проверке результатов с помощью скользящего экзамена лучшие результаты снижались до уровня 65%–70% верных отнесений. Недостаточно хорошие результаты, по нашему мнению, могли быть связаны с зашумленностью данных, возникшей в результате использования процедур автоматического заполнения пропусков.

При построении моделей на основе проспективного массива наиболее высокие результаты продемонстрировала модель, основанная на 8 параметрах:

1. Интраоперационная кровопотеря.
2. Резервный объем вдоха.
3. Аспартаминотрансфераза (АСТ).
4. Мгновенная объемная скорость на 75% выдоха.
5. Кальций плазмы при поступлении в ОАиР.
6. Процент палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле.
7. Значение рН при поступлении в ОАиР.
8. Наличие в анамнезе операций, требующих проведения общей анестезии.

Эта модель верно определяла тяжесть течения послеоперационного периода в 87,2% случаев, чувствительность для этой модели составила 0,85; специфичность – 0,89. Площадь под ROC-кривой для этой модели составила 0,912 (Рис. 3). При оценке модели с помощью скользящего экзамена верно были распознаны 83,8% случаев при чувствительности 0,81 и специфичности 0,86 (Таблица 3.).

Таблица 3.

Процент правильных отнесений (Perf), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) моделей, полученных с помощью бинарной логистической регрессии. Проспективный массив.

Метод проверки качества модели	Perf	Se	Sp
Тест на обучающей выборке (весь массив)	87,2%	0,85	0,89
Скользющий экзамен	83,3%	0,81	0,86

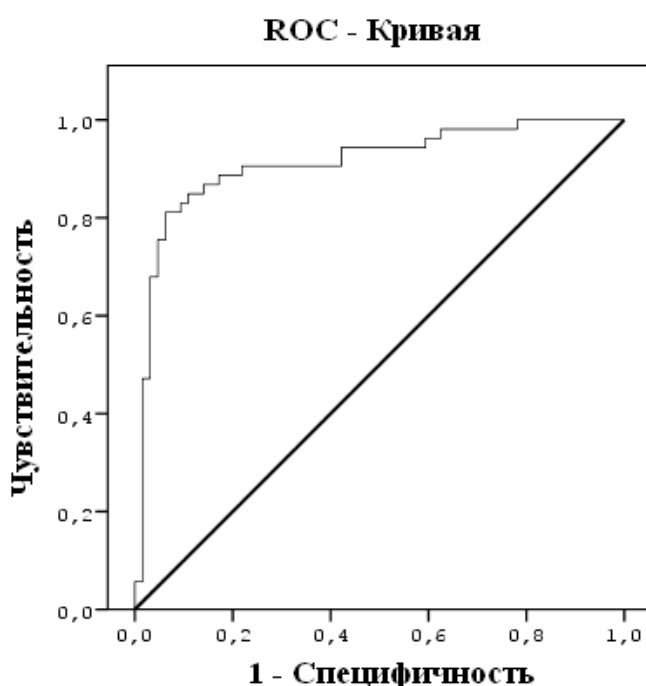


Рис. 3. ROC-кривая для лучшей модели на основе бинарной логистической регрессии. Площадь под кривой равна 0,912.

Лучшая из моделей, построенных на основе **многослойных нейронных сетей** для ретроспективного массива, включала 10 переменных.

Модель содержала один скрытый слой из 7 нейронов. При обучении нейронной сети на всем массиве модель смогла верно распознать 86,5% случаев (чувствительность сети составила 0,79; специфичность – 0,91). Для проверки устойчивости результата для ретроспективного массива использовались разделения массива на две выборки. В связи со случайным характером обучения нейронной сети для каждого разбиения обучение производилось несколько раз, после чего выбиралась модель с наибольшим процентом верных отнесений в тестовой выборке.

Результаты проверки на тестовой выборке оказались значительно ниже, чем при проверке на обучающей выборке. Лучший результат получился при разбиении 70%—обучающая выборка/30%—тестовая выборка. Эта модель правильно определила тяжесть течения послеоперационного периода для 75% пациентов из тестовой выборки (чувствительность и специфичность были равны 0,75). Для остальных разбиений результаты оказались ниже (Таблица 4).

**Таблица 4.**

**Процент правильных отнесений (Perf), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) моделей при проверке разбиением массива на обучающую и тестовую выборки. Ретроспективный массив.**

<b>Размер обучающей выборки</b>	<b>Perf</b>	<b>Se</b>	<b>Sp</b>
Весь массив	86,5%	0,79	0,91
50% массива	71%	0,56	0,81
60% массива	63%	0,42	0,82
70% массива	75%	0,75	0,75
80% массива	70%	0,58	0,77

Для проспективного массива лучшие результаты продемонстрировала многослойная нейронная сеть, основанная на списке параметров, содержащем 8 переменных:

1. Интраоперационная кровопотеря.
2. Резервный объем вдоха.
3. АСТ.
4. Мгновенная объемная скорость на 75% выдоха.
5. Кальций плазмы при поступлении в ОАиР.
6. Процент палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле.
7. Значение рН при поступлении в ОАиР.
8. Цветовой показатель крови.

Этот набор переменных отличается от набора, использованного в лучшей модели бинарной логистической регрессии, на одну переменную (Цветовой показатель крови вместо параметра наличия/отсутствия операций в анамнезе).

Модель представляет собой нейронную сеть с тремя слоями, скрытый слой содержит 5 нейронов (Рис. 4).

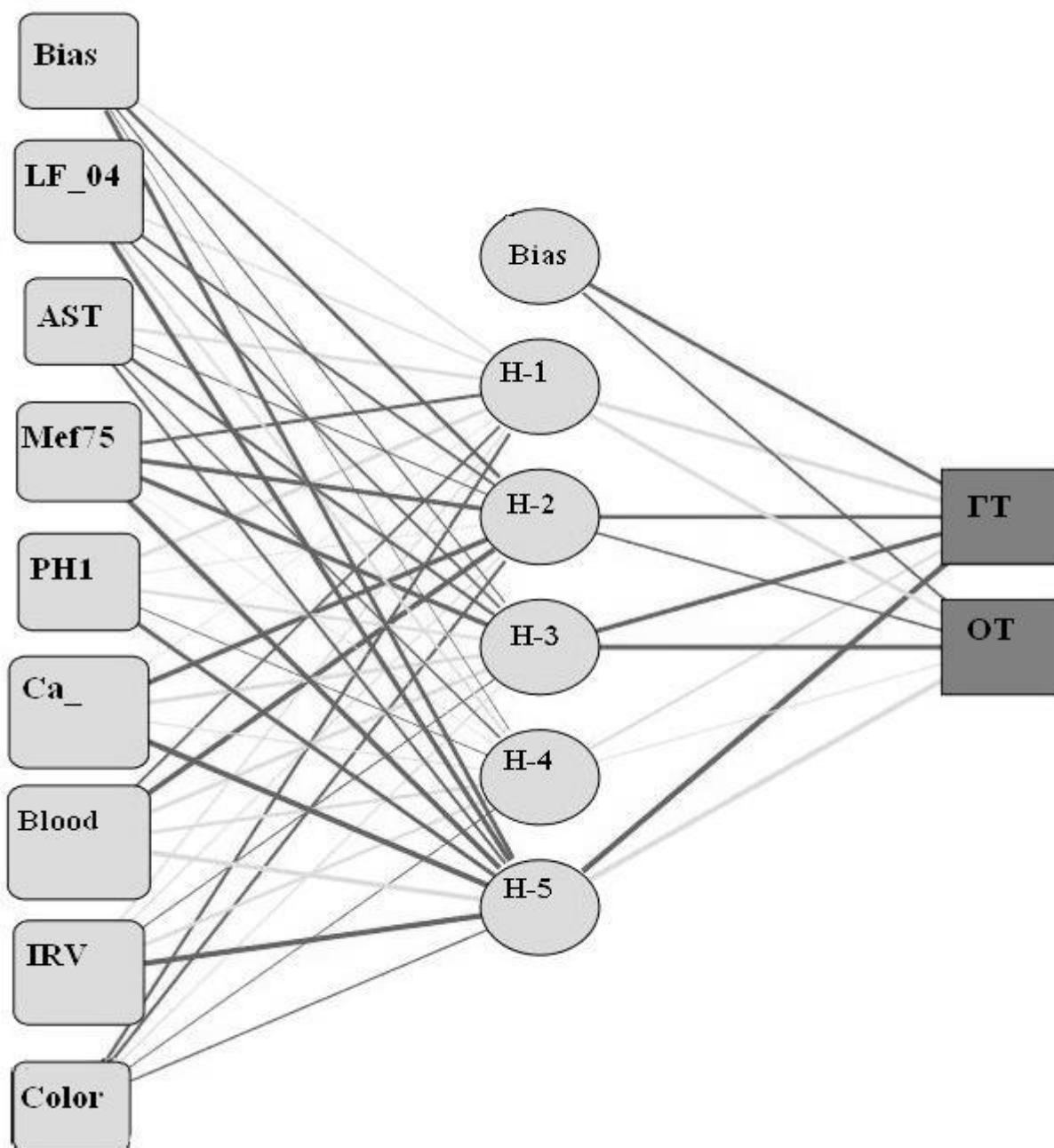


Рис. 4. Схема многослойной искусственной нейронной сети. Входной слой имеет 8 нейронов соответственно 8 входным параметрам, скрытый слой содержит 5 нейронов (нейроны Н) и выходной – 2 нейрона. Входной и скрытый слой имеют также по одному дополнительному нейрону – Bias (дополнительная константа). Насыщенными линиями отмечены связи с отрицательным значением весовых коэффициентов.

Lf\_04 – Процент палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле; AST – Аспаратаминотрансфераза; mef75 – Мгновенная объемная скорость на 75% выдоха; PH1 – Значение рН при поступлении в ОАиР; Ca\_ – Кальций плазмы при поступлении в ОАиР; Blood – Интраоперационная кровопотеря; IRV – Резервный объем вдоха; Color – Цветовой показатель крови; GT – гладкое течение; OT – осложненное течение послеоперационного периода.



Функция активации нейронов скрытого слоя – гиперболический тангенс. При обучении на всем массиве нейронная сеть правильно распознает все случаи. При проверке модели на тестовых выборках параметр чувствительности превышает 0,90 во всех случаях, кроме одного (Таблица 5).

**Таблица 5.**

**Процент правильных отнесений (Perf), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) моделей при проверке разбиением массива на обучающую и тестовую выборки. Проспективный массив.**

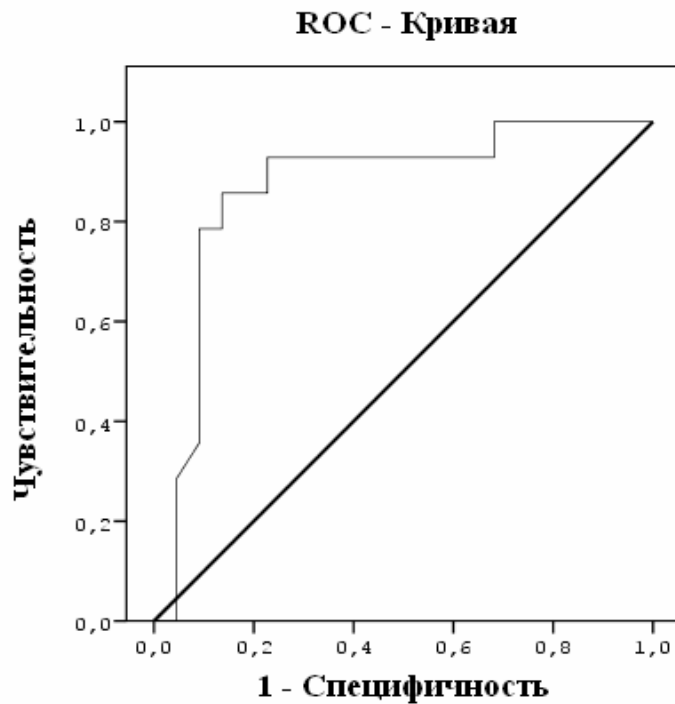
<b>Размер обучающей выборки</b>	<b>Perf</b>	<b>Se</b>	<b>Sp</b>
Весь массив	100%	1	1
50% массива	90%	0,93	0,88
60% массива	87%	0,88	0,87
70% массива	86%	0,94	0,83
80% массива	89%	0,93	0,86

Чувствительность моделей, построенных на основе **полносвязных нейронных сетей** для ретроспективного массива, не превышала 0,70. Для проспективного массива лучшие результаты были у модели, построенной на основе 8 переменных:

1. Перенесенные операции в анамнезе.
2. Процент палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле.
3. Процент сегментоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле.
4. Резервный объем вдоха.
5. Мгновенная объемная скорость на 75% выдоха.
6. Давление на плато в дыхательном контуре аппарата ИВЛ в начале операции.
7. Интраоперационная кровопотеря.
8. Кальций плазмы при поступлении в ОАиР.

Из 8 переменных 6 содержались в списке переменных, использованных при построении моделей на основе бинарной логистической регрессии.

Модель, использующая эти параметры при проверке на различных тестовых выборках, имела процент верных отнесений выше 80%. Наиболее устойчивые результаты получились для модели, построенной на основе обучающей тестовой выборки, составившей 70% проспективного массива. Процент верных отнесений для модели составил 86%, чувствительность и специфичность 0,80 и 0,90 соответственно. Площадь под ROC-кривой при проверке на тестовой выборке составила 0,86 (Рис. 5).



**Рис. 5. ROC-кривая для модели прогнозирования тяжести раннего послеоперационного периода на основе полносвязных нейронных сетей. Проспективный массив. Площадь под кривой равна 0,860.**

На следующем этапе работы результаты оценки качества моделей были сопоставлены между собой.

Оценивались параметры чувствительности, специфичности, процента верных отнесений и площади под ROC-кривой при проверке на всей выборке и при проверке на тестовой выборке, составившей 30% массива. (Таблица 6).

Для всего проспективного массива лучшие результаты продемонстрировала модель многослойной нейронной сети, однако при проверке на тестовой выборке модель на основе бинарной логистической регрессии имела более высокие результаты.

Таблица 6.

Площадь под ROC-кривой (auROC), процент верных отнесений (Perf), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) лучших моделей, построенных с помощью различных методов. Проспективный массив. Представлены результаты для моделей, построенных на всем массиве и на основе обучающей выборки, составившей 70% массива.

Наименование модели	auROC	Perf	Se	Sp
Бинарная логистическая регрессия	0,912	87,2%	0,85	0,89
Бинарная логистическая регрессия (70%)	0,946	89%	1	0,82
Многослойная нейронная сеть	1	100%	1	1
Многослойная нейронная сеть (70%)	0,92	86%	0,94	0,82
Полносвязная нейронная сеть	0,96	96%	0,94	0,97
Полносвязная нейронная сеть (70%)	0,86	86%	0,8	0,9

Для более объективного сравнения моделей, полученных на проспективном массиве, была проведена проверка их точности на вновь поступивших пациентах. За время, прошедшее с окончания набора данных для построения моделей, в отделении анестезиологии и реанимации РНЦРР находились 17 пациентов после радикальных операций по поводу рака легкого. Эксперт анестезиолог-реаниматолог оценил течение послеоперационного периода у 7 из этих пациентов как осложненное и у 10 как гладкое.

Все три модели верно распознали все 7 случаев осложненного течения послеоперационного периода. Для пациентов с гладким течением послеоперационного периода модели на основе бинарной логистической регрессии и многослойных нейронных сетей совершили по одной ошибке. Ошибка была совершена моделями для одного и того же случая. Модель на основе полносвязных нейронных сетей неправильно классифицировала 3 из 10 случаев, в том числе случай, ошибочно классифицированный другими моделями. Площади под ROC-кривыми составили по 0,986 для моделей бинарной логистической регрессии и многослойных нейронных сетей и 0,786 для модели на основе полносвязных нейронных сетей (Таблица 7, Рис. 6).

Таблица 7.

Площадь под ROC-кривой (auROC), процент верных отнесений (Perf), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) моделей, прогнозирующих тяжесть течения послеоперационного периода, построенных с помощью различных методов. **Вновь поступившие пациенты.**

Модель	auROC	Perf	Se	Sp
Бинарная логистическая регрессия	0,986	94%	1	0,9
Многослойная нейронная сеть	0,986	94%	1	0,9
Полносвязные нейронные сети	0,786	82%	1	0,7

Результаты проверки моделей на проспективных данных показывают, что все три модели могут точно прогнозировать осложненное течение послеоперационного периода. Модель на основе полносвязных нейронных сетей совершает больше ошибок классификации для пациентов с гладким течением послеоперационного периода.

ROC - Кривая

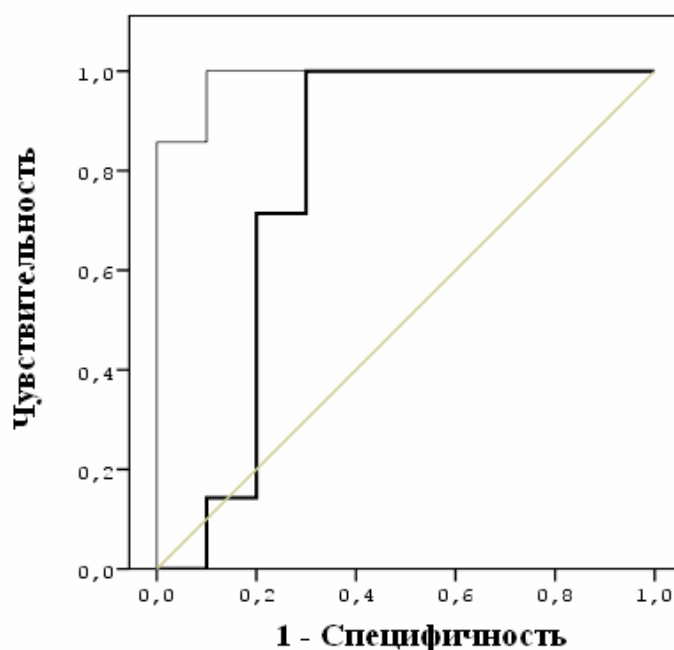


Рис. 6. ROC-кривые для результатов использования моделей на проспективных данных. Более насыщенная линия отражает результат модели на основе полносвязных нейронных сетей (AuROC = 0,786). Кривые для бинарной логистической регрессии и многослойных нейронных сетей совпадают (AuROC = 0,986).

Модели на основе бинарной логистической регрессии и многослойных нейронных сетей обеспечили правильный прогноз для 93% (16 из 17) вновь поступивших пациентов.

Для практического использования модели разработано программное средство прогнозирования тяжести течения послеоперационного периода на языке программирования Microsoft Visual Basic (Рис. 7). Основное окно программы позволяет вводить данные, необходимые для осуществления прогноза. Вводятся фактические значения каждого параметра, необходимые преобразования производятся с помощью специальной процедуры перед расчетом результата.

После ввода всех параметров и нажатия клавиши «Прогноз» производится расчет вероятности отнесения в группу с осложненным течением послеоперационного периода, и результат выводится на экран.

Прогнозирование тяжести раннего послеоперационного периода

Прогнозирование Help

Прогнозирование тяжести раннего послеоперационного периода у больных с радикальными операциями по поводу рака легкого

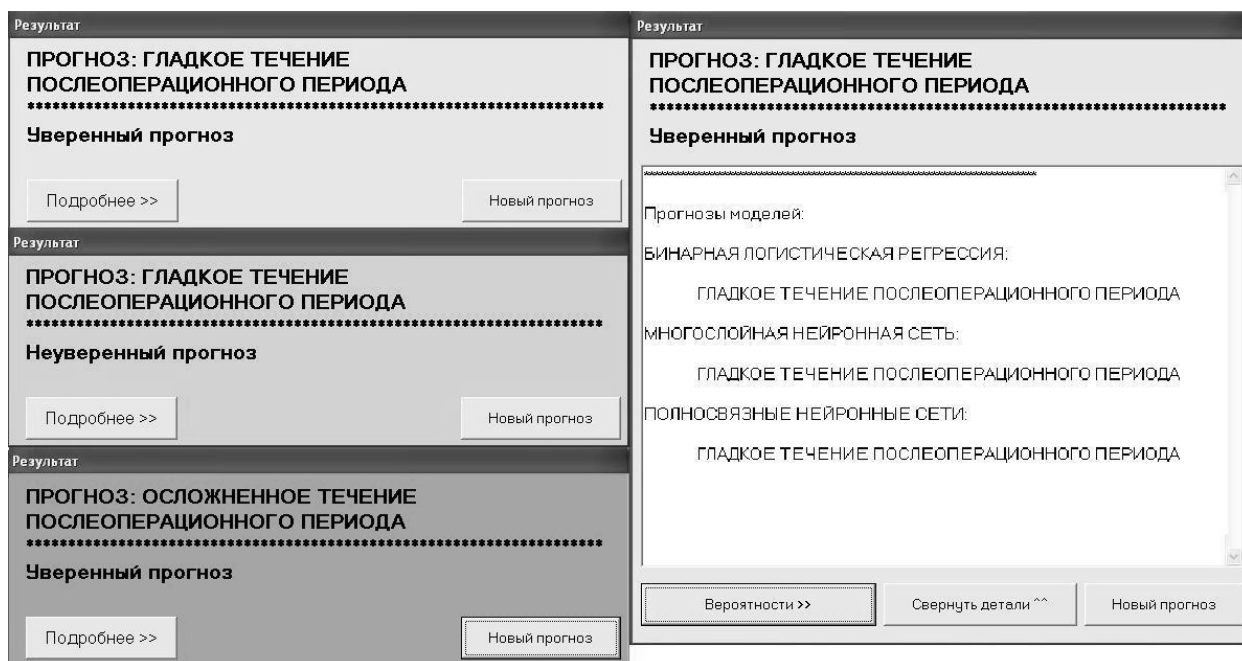
Цветовой показатель крови (%)	0.86	Резервный объем вдоха (л)	1.4
% пал-яд. лейкоцитов (%)	2	Мгновенная объемная скорость на 75% выдоха (л/с)	3.8
% сегм-яд. лейкоцитов (%)	12	pH	7.14
АСТ (Е/л)	20	Са (ммоль/л)	1.10
Давление на плато в контуре аппарата ИВЛ в начале операции (см. H <sub>2</sub> O)	24	<input checked="" type="checkbox"/> Операции в анамнезе	
Интраоперационная кровопотеря (мл)	450		

Прогноз    Очистить    Выход

**Рис. 7. Интерфейс программного модуля для прогноза тяжести протекания раннего послеоперационного периода.**

Программное средство рассчитывает прогноз тяжести течения раннего послеоперационного периода с помощью трех моделей. Результат определяется голосованием. Существует три варианта прогноза: Осложненное течение послеоперационного периода (две или три модели прогнозируют осложненное течение), гладкое течение (все три модели прогнозируют гладкое течение) и гладкое течение – неуверенный прогноз (две модели прогнозируют гладкое

течение и одна модель – осложненное течение). Окно результата имеет три цвета, соответственно трем вариантам прогноза (Рис. 8). Возможен вывод на экран прогнозов отдельных моделей и рассчитанных вероятностей.



**Рис. 8. Окно результата прогнозирования тяжести послеоперационного периода у больных после радикальных операций по поводу рака легкого. Примеры интерфейса.**

В настоящее время программа для прогнозирования течения раннего послеоперационного периода у больных с радикальными операциями по поводу рака легкого используется в рамках информационной системы «ИНТЕРИС» в повседневной клинической практике отделения ОАиР Российского Научного Центра Рентгенорадиологии.

## **Выводы.**

1. В результате использования математических методов были отобраны переменные, имеющие высокую прогностическую значимость для определения тяжести течения послеоперационного периода. Для построения моделей с помощью методов бинарной логистической регрессии, полносвязных и многослойных искусственных нейронных сетей использовались по 8 переменных. Пять переменных вошли во все модели: процент палочкоядерных лейкоцитов, резервный объем вдоха, мгновенная объемная скорость на 75% выдоха, кальций плазмы при поступлении в ОАиР, интраоперационная кровопотеря. Три переменные использовались в двух из трех моделей: АСТ, рН при поступлении в ОАиР, наличие в анамнезе операций.

2. В качестве зависимой переменной, характеризующей тяжесть течения раннего послеоперационного периода у больных с радикальными операциями по поводу рака легкого, была выбрана экспертная оценка, учитывающая длительность пребывания в отделении реанимации, исход заболевания, развившиеся осложнения, необходимость протезирования жизненно-важных функций организма.
3. Построены модели прогнозирования тяжести послеоперационного периода с помощью методов бинарной логистической регрессии и искусственных нейронных сетей двух типов: полносвязных искусственных нейронных сетей и многослойных искусственных нейронных сетей. При оценке качества моделей на обучающей выборке процент верных отнесений для всех моделей превысил 80%, с чувствительностью и специфичностью выше 0,8. При проверке качества моделей с использованием данных вновь поступивших пациентов модель на основе многослойных нейронных сетей и модель на основе бинарной логистической регрессии продемонстрировали более высокую прогностическую способность (процент верных отнесений 94%, специфичность 0,9), чем модели на основе полносвязных нейронных сетей (процент верных отнесений 82%, специфичность 0,7).
4. Использование различных исходных массивов данных для построения моделей показало, что более качественные модели получались на основе массива с меньшим количеством случаев (117 пациентов, 241 переменная), но более качественным заполнением массива.
5. Разработано информационное, алгоритмическое и программное обеспечение для прогнозирования тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу рака легкого и модуль информационной системы отделения реанимации и интенсивной терапии «ИНТЕРИС». Модуль внедрен в повседневную практику работы отделения анестезиологии и реанимации. Программное средство выложено в Интернет на сайте кафедры медицинской кибернетики и информатики РГМУ для широкого использования.

### **Практические рекомендации**

1. Разработанное программное средство предназначено для поддержки принятия решения врачом анестезиологом реаниматологом при оценке тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных после радикальных операций по поводу рака легкого. Перед практическим

применением программного средства необходимо ознакомиться с руководством пользователя, встроенным в него.

2. Программное средство для прогнозирования тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных после радикальных операций по поводу рака легкого расположено на общедоступном ресурсе <http://cmci.rsmu.ru>. Разработанное решающее правило реализовано также в виде модуля информационной системы отделения реанимации и интенсивной терапии «ИНТЕРИС» и может использоваться в отделении реанимации при внедрении системы.
3. Для расчета индивидуального прогноза тяжести течения раннего послеоперационного периода используются 11 переменных: цветовой показатель крови, проценты палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле, аспартатаминотрансфераза, резервный объем вдоха, мгновенная объемная скорость на 75% выдоха, давление на плато в дыхательном контуре аппарата ИВЛ в начале операции, значения рН и кальция плазмы при поступлении в отделение реанимации, интраоперационная кровопотеря и наличие в анамнезе операций, требующих проведения общей анестезии.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Шевченко Ю.В., Швырев С.Л. Использование метода нейронных сетей и метода бинарной логистической регрессии для прогнозирования тяжести протекания раннего послеоперационного периода у больных раком легкого // Международный форум «Информационные технологии и общество – 2007» (24 апреля– 1 мая 2007г., Тельль-Авив, Израиль). Сборник статей. – ООО «Форсикон», 2007. – С. 96–97
2. Ю.В.Шевченко, Швырев С.Л. Прогнозирование течения раннего послеоперационного периода у больных раком легкого с помощью регрессионного анализа и метода искусственных нейронных сетей // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН том 8. май – июнь 2007г. Одиннадцатая ежегодная сессия Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых. Москва 13–15мая 2007года. – 2007. – Т 8, №3. – С. 146.
3. Шевченко Ю.В., Швырев С.Л. Усовершенствование регрессионной модели для прогнозирования тяжести протекания послеоперационного периода у больных раком легкого // Международный форум



- «Информационные технологии и общество – 2007» (15 – 22 сентября 2007г., Анталия, Турция). Сборник статей. ООО «Форсикон», 2007. – С. 109 – 110.
4. Шевченко Ю.В., Швырев С.Л. Построение моделей, прогнозирующих тяжесть протекания послеоперационного периода у больных раком легкого. Сборник «Информационные и телемедицинские технологии в охране здоровья» Россия, Москва 24–25 октября 2007г. – М.,2007. – С. 74.
  5. Шевченко Ю.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Прогнозирование раннего послеоперационного периода у больных раком легкого с помощью регрессионного анализа и метода искусственных нейронных сетей // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Том XV, №2. – С. 145–148.

### **Список сокращений**

АСТ – Аспаргатаминотрансфераза

ИНС – искусственные нейронные сети

ОАиР – отделение анестезиологии и реанимации

РНЦРР – Российский Научный Центр Рентгенодиагностики

ROC – receiver operating characteristic curve