

УДК 616.34-053.2-072.1

Комплексное применение математических методов в диагностике диффузных заболеваний печени

И.Ю. Пирогова¹, С.А. Пышкин¹, А.А. Болотов²¹Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, МУЗ ГКБ № 8, Челябинск,²ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава»)

Complex application of mathematical methods in diagnostics of diffuse liver diseases

I.Yu. Pirogova, S.A. Pyshkin, A.A. Bolotov

Цель исследования. Стандартом диагностики, позволяющим определить этиологию, стадию фиброза печени (ФП), индекс гистологической активности (ИГА) диффузного заболевания печени (ДЗП), является биопсия печени (БП). При недоступности БП для диагностики стадии ФП могут использоваться неинвазивные методы, основанные на математическом моделировании с построением «образов» различных этиологических форм, стадий ФП и ИГА заболевания. Целью исследования было ступенчатое применение методов математического анализа для оптимизации диагностики стадии ДЗП и его активности.

Материал и методы. Всего обследовано 450 пациентов: 319 HCV RNA-позитивных и 131 HBV DNA-позитивный больной. С целью создания «образов» стадий хронической HCV- и HBV-инфекции применены дискриминантный анализ, нейронные сети, компьютерное программирование. Результат неинвазивной диагностики больных HCV-инфекцией в 71% случаев совпадал с данными БП по стадии ФП, в 62% – по ИГА. При HBV-инфекции стадия ФП соответствовала данным БП в 78%, ИГА – в 71% случаев.

Aim of investigation. The standard of *diffuse liver disease* (DLD) diagnostics, allowing to determine etiology, stage of *liver fibrosis* (LF), *histological activity index* (HAI) is the **liver biopsy** (LB). At inaccessibility of LB for diagnostics, LF stage can be assessed by non-invasive methods based on mathematical modelling with plotting of «images» of various etiological forms, LF stages and HAI of disease. An aim of investigation was stepwise application of mathematical analysis methods for improvement of diagnostics of DLD stage and its activity.

Methods. Overall 450 patients were investigated: 319 HCV RNA-positive patients and 131 HBV DNA-positive patients. To construct the «images» of stages of chronic HCV-and HBV-infections discriminant analysis, neural networks, computer programming were applied. The result of non-invasive diagnostics of patients with HCV-infection in 71% of cases coincided with LB data by LF stage, in 62% – by HAI. At HBV-infection LF stage conformed LB data in 78%, HAI – in 71% of the cases.

Conclusions. Combined application of mathematical methods in DLD diagnostics with assessment of LF stages and HAI allows non-invasive estimation of

Пирогова Ирина Юрьевна – кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы г. Челябинска МУЗ ГКБ № 8. Контактная информация для переписки: irina_pirogova@inbox.ru
Пышкин Сергей Александрович – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы г. Челябинска МУЗ ГКБ № 8
Болотов Анатолий Анатольевич – кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой высшей математики и информатики ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава»

Выводы. Комплексное применение математических методов в диагностике ДЗП с определением стадий ФП и ИГА позволяет с достаточной диагностической точностью неинвазивно оценить эти показатели. При выявлении значимой патологии печени (стадия ФП ≥ 2 по METAVIR, ИГА по Knodell ≥ 4 баллов) рекомендуется проведение БП.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, дискриминантный анализ, нейронные сети, компьютерное программирование.

these parameters with sufficient diagnostic accuracy. At revealing of severe liver disease (LF stage ≥ 2 by METAVIR, HAI by Knodell ≥ 4 points) LB is recommended.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, discriminant analysis, neural networks, computer programming.

*Для разума при восприятии окружающего возможны четыре ситуации:
явление существует и воспринимается так, как оно есть;
не существует и не воспринимается;
существует, но не воспринимается;
не существует, но кажется существующим.
Правильно распознать каждый случай – задача,
достойная мудреца.
Эпиктет, II век н. э.*

Диагностика диффузных заболеваний печени (ДЗП) представляет собой процесс анализа и синтеза данных о пациенте, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Итогом этого процесса является определение нозологической формы, стадии фиброза печени (ФП), индекса гистологической активности (ИГА), соответствующих определенному «образу». Это необходимо для установления дальнейшей лечебной тактики. Ошибки диагностики могут быть обусловлены техническими погрешностями выполняемых лабораторных и инструментальных тестов, непрофессионализмом персонала, а также латентным течением ДЗП, обусловленным высоким регенераторным потенциалом печени. «Золотым стандартом» диагностики ДЗП остается биопсия печени (БП), позволяющая ответить на поставленные вопросы. Если она недоступна, целесообразно сочетание нескольких неинвазивных диагностических методов.

Целью нашего исследования было ступенчатое применение методов математического анализа для оптимизации диагностики стадии ДЗП и его активности.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 450 пациентов – 319 HCV RNA-позитивных и 131 HBV DNA-позитивный больной. Среди них было 242 мужчины и 208 женщин в возрасте от 18 до 60 лет. Больным проведено комплексное клиническое, биохимическое (с определением коэффициента де Ритиса), вирусологическое (методом ПЦР) обследование,

выполнены коагулограмма, БП с определением ИГА по Knodell и стадии ФП по METAVIR (исключая больных группу циррозом печени – ЦП с наличием варикозно-расширенных вен пищевода – ВРВП и после кровотечений из них), фиброгастродуоденоскопия с определением степени ВРВП, ультразвуковое исследование печени с доплерографией вен портальной системы (УЗДГ), амплитудной гистографией с калибровкой – АГК (УЗ-сканер CUB525 , Hitachi). При УЗДГ наличие портальной гипертензии оценивалось по размерам портальной и селезеночной вен (ПВ и СВ), линейной и объемной скорости кровотока (ЛСК и ОСК) в ПВ и СВ, спленоренальному индексу (СПИ). При АГК оценивали уровень яркости (МД) и дисперсности – % МОДЕ, характеризующие соотношение стромальных и паренхиматозных элементов.

Таким образом, в исследуемую группу вошли 266 больных ХГС (по стадиям фиброза: F0 – 48, F1 – 132, F2 – 62, F3 – 24), 53 пациента ЦП в исходе ХГС (31 – без ВРВП, 22 – с ВРВП). HBV DNA-позитивные пациенты распределились следующим образом: 103 больных ХГВ (по стадиям фиброза: F0 – 29, F1 – 24, F2 – 24, F3 – 26), 28 пациентов с ЦП в исходе ХГВ (14 – без наличия ВРВП, 14 – с ВРВП).

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета программ Statistica-6, SPSS-17. Для решения поставленной задачи математическое моделирование проведено с помощью дискриминантного анализа (ДА), построения нейронных сетей (НС) с их последующим обучением и компьютерного программирования.

Результаты исследования

Задачей, которая решалась на первом этапе, была диагностика стадии ФП. Для определения лечебной тактики больные разделены на три группы: легкий ФП (F0–1), тяжелый ФП (F2–3), ЦП (F4). При HCV-инфекции наиболее значимыми переменными, влияющими на распределение по группам, оказались: возраст, СД, ЛСК-ПВ, ОСК-ПВ, ОСК-СВ, СПИ, площадь селезенки, показатели ГГТП, холестерина, АсАТ, АлАТ, ЩФ, активированное время рекальцификации, длительность кровотечения. Согласно изобретению (заявка № 2010109641, приоритет от 15.03.2010), суммарное значение двух канонических дискриминантных функций (ДА) F1 и F2 для случая HCV-инфекции рассчитывают как:

$$F1 = K1 \times A + K2 \times CD + K3 \times (ЛСК-ПВ) + K4 \times (ОСК-ПВ) - K5 \times (ОСК-СВ) + K6 \times СПИ + K7 \times Lien + K8 \times ГГТП - K9 \times Хол. + K10 \times АсАТ - K11 \times АлАТ + K12 \times ЩФ + K13 \times ВР - K14 \times ДК - C;$$

$$F2 = K'1 \times A + K'2 \times CD + K'3 \times (ЛСК-ПВ) - K'4 \times (ОСК-ПВ) - K'5 \times (ОСК-СВ) + K'6 \times СПИ - K'7 \times Lien + K'8 \times ГГТП + K'9 \times Хол. + K'10 \times АсАТ - K'11 \times АлАТ - K'12 \times ЩФ + K'13 \times ВР - K'14 \times ДК - C,$$

где K и K' – эмпирические коэффициенты, A – возраст, CD – дисперсность печени, ЛСК-ПВ – линейная скорость кровотока в портальной вене, ОСК-ПВ – объемная скорость кровотока в портальной вене, ОСК-СВ – объемная скорость кровотока в селезеночной вене, СПИ – спленоренальный индекс, Lien – площадь селезенки, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, Хол. – холестерин, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ВР – активированное время рекальцификации плазмы, ДК – длительность кровотечения, C – константа. Предсказанная при-

надлежность к 1-й группе 93,4%, ко 2-й группе 67,4%, к 3-й группе – 100%.

На втором этапе результаты ДА применялись для построения нейронных сетей с их параллельным обучением и оценкой чувствительности и специфичности предложенного способа диагностики ФП (рис. 1). В начале обучения НС площадь под ROC-кривой была ожидаемо меньше (см. таблицу, группы 1, 2, 3). После этапа обучения НС предсказанная принадлежность ко всем группам увеличилась и составила более 80%. Это свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности метода.

При HВV-инфекции наиболее весомыми показателями для распределения по группам явились длительность заболевания, ИМТ, возраст, МД, ОСК-ПВ, диаметр СВ, ОСК-СВ, площадь селезенки, коэффициент де Ритиса, холестерин, ЩФ, ПТИ, уровень фибриногена крови, тромбиновое время. Математический эквивалент данного анализа приведен ниже.

$$F1 = N1 \times ДЗ - N2 \times В + N3 \times ИМТ - N4 \times МД - N5 \times (ЛСК-ПВ) - N6 \times D-СВ + N7 \times (ОСК-СВ) + N8 \times Lien + N9 \times KR - N10 \times Хол. + N11 \times ЩФ + N12 \times \Phi - N13 \times ПТИ + N14 \times ТВ + C;$$

$$F2 = N'1 \times ДЗ - N'2 \times В + N'3 \times ИМТ - N'4 \times МД - N'5 \times (ЛСК-ПВ) - N'6 \times D-СВ + N'7 \times (ЛСК-СВ) + N'8 \times Lien + N'9 \times KR - N'10 \times Хол. + N'11 \times ЩФ + N'12 \times \Phi - N'13 \times ПТИ + N'14 \times ТВ + C,$$

где N и N' – эмпирические коэффициенты, ДЗ – длительность заболевания, В – возраст, ИМТ – индекс массы тела, МД – плотность печени, ЛСК-ПВ – объемная скорость кровотока в портальной вене, D-СВ – диаметр селезеночной вены, ОСК-СВ – объемная скорость кровотока в селезеночной вене, Lien – площадь селезенки, KR – коэффициент де Ритиса, Хол. – холестерин, ЩФ – щелочная фосфатаза, Φ – фибриноген, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, C – константа. Предсказанная принад-

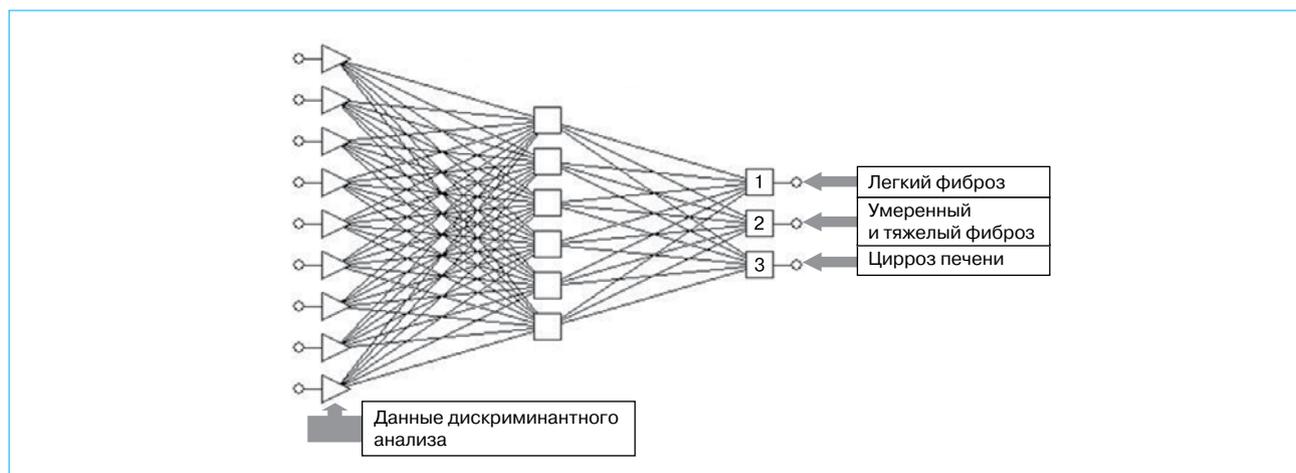


Рис. 1. Схема построения и обучения нейронных сетей.

Площадь под ROC-кривой на этапе обучения и тестирования нейронных сетей при легком (1-я и 4-я группы), умеренном и тяжелом фиброзе (2-я и 5-я группы) и циррозе печени (3-я и 6-я группы)

Номер группы	Название нейронной сети	Площадь под ROC-кривой		Вид обучения нейронных сетей
		на этапе обучения	после этапа обучения	
1-я	MLP 7-10-2	0,88	0,92	BFGS-14
2-я	MLP 11-6-2	0,90	0,92	BFGS-19
3-я	MLP 9-12-2	1,0	1,0	BFGS-10
4-я	RBF 11-16-2	0,96	1,0	RBFT
5-я	MLP 10-7-2	0,95	1,0	BFGS-14
6-я	RBF 9-16-2	0,98	1,0	RBFT

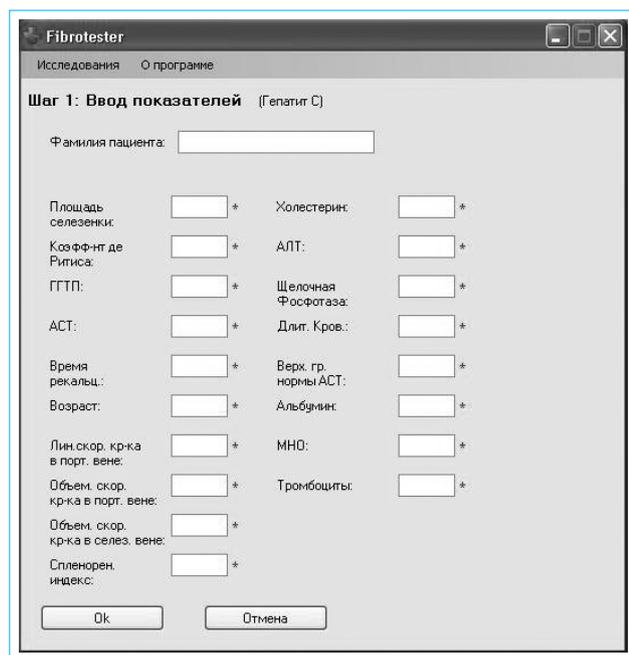


Рис. 2. Интерфейс программы диагностики стадии фиброза и индекса гистологической активности для больных хронической HCV-инфекцией (шаг 1 – ввод показателей)

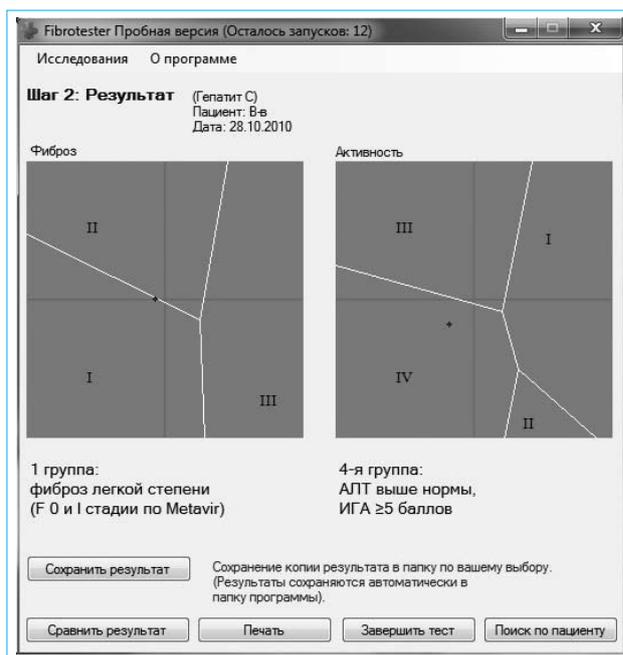


Рис. 4. Интерфейс программы диагностики стадии фиброза и индекса гистологической активности для больных хронической HBV-инфекцией (шаг 1 – ввод показателей)

цию программы) с помощью определенных дискриминантным анализом значимых показателей (рис. 2, 4) и выводом результатов классификации стадии ФП и ИГА на монитор в виде территориальных карт (рис. 3, 5). Положение точки на графиках определения стадии ФП и ИГА соответствует полученному программой результату. Учитывая то, что программа создана на изучаемой группе больных, ее тестирование проведено на вновь обследованных пациентах с хронической HCV (№ 21) и HBV (№ 14) инфекцией. Результат у больных HCV-инфекцией в 71% случаев совпал с данными БП по стадии ФП, а по ИГА – в 62%. При HBV-инфекции стадия ФП соответствовала данным БП в 78% случаев, по ИГА – в 71% случаев.

Обсуждение результатов исследования

Индивидуальный прогноз при хронической HCV- и HBV-инфекции в настоящее время во многом неясен. Прогнозирование течения заболевания строится на данных первичного обследования, наличии факторов риска, сопутствующей патологии у каждого конкретного пациента. Кроме того, имеет значение не только исходная стадия заболевания, но и скорость прогрессирования во времени.

Для диагностики состояния больного и стадии заболевания при проведении медико-биологических исследований предложено использовать нейронные сети. Искусственные нейронные сети,

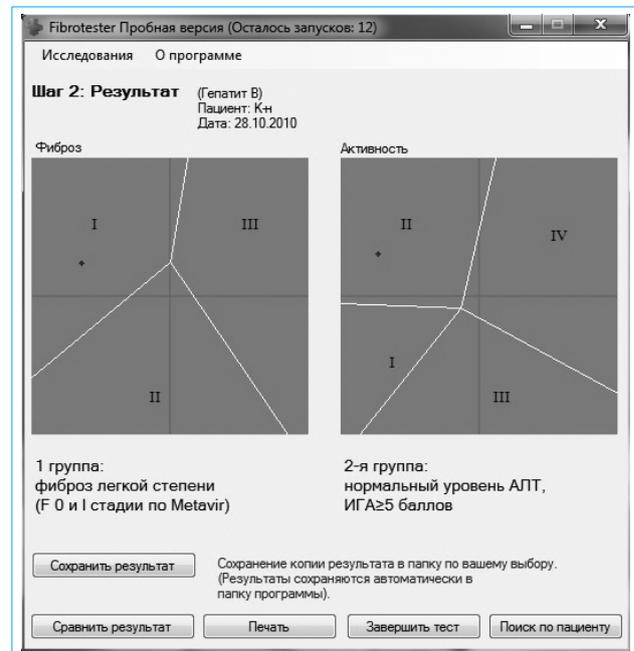


Рис. 5. Интерфейс программы диагностики стадии фиброза и индекса гистологической активности для больных хронической HBV-инфекцией (шаг 2 – результат)

подобно биологическим, являются вычислительной системой с огромным числом параллельно функционирующих простых процессоров с множеством связей. Несмотря на то, что при построении таких сетей обычно делается ряд допущений и значительных упрощений, отличающих их от биологических аналогов, искусственные нейронные сети демонстрируют удивительное число свойств, присущих мозгу, – это обучение на основе опыта, обобщение, извлечение существенных данных из избыточной информации.

Нейронные сети могут менять свое поведение в зависимости от состояния окружающей их среды. После анализа входных сигналов (возможно, вместе с требуемыми выходными сигналами) они самонастраиваются и обучаются, чтобы обеспечить правильную реакцию. Обученная сеть может быть устойчивой к некоторым отклонениям входных данных, что позволяет ей правильно «видеть» образ, содержащий различные помехи и искажения. Поэтому НС позволяют с успехом решать проблемы идентификации стадии заболевания путем распознавания образов его стадий и далее связанного с этим прогнозирования.

Применение НС в диагностике и мониторинге пациентов с диффузными заболеваниями печени дает возможность с высокой чувствительностью и специфичностью провести диагностику стадии заболевания и оценить качество лечения при хронической HCV- и HBV-инфекции. Это открывает возможности для управления заболеванием, оптимизации результатов терапии в целом [1–3].

Создание компьютерной программы для моментной оценки стадии ФП и ИГА позволяет определить дальнейшую диагностическую и лечебную тактику, выделить пациентов для дальнейшего углубленного обследования (БП), а также применять этот метод в целях мониторинга. Доступность рутинных методик неинвазивной диагностики фиброза, использованных в данном исследовании, делает возможным с наименьшими затратами проводить первичное обследование больных в любом учреждении здравоохранения в качестве скрининга. Это помогает решить ряд практических задач.

1. Оптимизация диагностики хронического гепатита и цирроза в исходе хронической HCV- и HBV-инфекции.

2. Ранняя диагностика и адекватное лечение с уменьшением количества осложнений, летальных исходов, процента первичного выхода на инвалидность.

3. Увеличение продолжительности жизни больных.

Созданная компьютерная программа может работать как в пределах одного лечебного учреж-

дения, так и в административном районе, городе, регионе. Компьютерная база данных пациентов с хронической HCV- и HBV-инфекцией позволяет не только определить диагностическую и лечебную тактику, но и планировать объем проведения и нуждаемость в высокотехнологичной помощи больным (противовирусная терапия, оперативное лечение при портальной гипертензии, трансплантация печени). Возможность мониторинга с применением неинвазивных способов диагностики фиброза печени делает эту базу данных динамичной и обновляющейся при изменении результатов обследования пациента.

Выводы

Комплексное применение математических методов в диагностике ДЗП с определением стадий ФП и ИГА позволяет с достаточной диагностической точностью неинвазивно оценить эти показатели. При выявлении значимой патологии (стадия ФП ≥ 2 по METAVIR, ИГА по Knodell ≥ 4 баллов) рекомендуется выполнение биопсии печени.

Список литературы

1. *Каллан Р.* Основные концепции нейронных сетей. — М.: Вильямс, 2001. — 312 с.
2. *Руденко О.Г., Бодянский Е.В.* Искусственные нейронные сети: Учебное пособие. — Харьков: ООО «Компания Смит», 2005. — 408 с.

3. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. — М.: МедиаСфера, 1998. — 347 с.