

С.Я. Ивануса¹, М.В. Лазуткин¹, М.И. Гальченко²,
А.В. Чеботарь¹, В.И. Кулагин³

Прогностическая модель течения острого панкреатита

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный аграрный университет, Пушкин

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются модели прогноза инфекционных осложнений и исхода острого панкреатита, разработанные на основании математического анализа совокупности клинических и лабораторных данных течения заболевания, имеющие вид дерева решений. Выявлено, что лабораторные показатели имеют статистически значимые межгрупповые различия и позволяют формировать прогноз течения заболевания. Рассчитанные в результате применения алгоритма классификации и регрессии построением дерева решений пороговые значения лабораторных показателей являются узловыми точками распределения больных по вероятности дальнейшего развития заболевания. Так, наличие у больного в первые трое суток развития заболевания международного нормализованного отношения более 1,31 или международного нормализованного отношения менее 1,31 и гематокрита менее 40% с прогностической вероятностью 80% ассоциируется с развитием инфекционных осложнений в какой-либо период болезни. Если в первые трое суток болезни уровень глюкозы превышает 11,55 ммоль/л и концентрация ионов Ca^{2+} менее 0,66 ммоль/л, вероятность летального исхода составляет более 70%. При уровне глюкозы более 11,5 ммоль/л и уровне ионов Ca^{2+} меньше либо равном 0,66 ммоль/л, или уровне глюкозы, меньше либо равном 11,5 ммоль/л, и протромбиновом индексе, меньше либо равном 83%, и гематокрите, меньше либо равном 39,8%, вероятность развития летального исхода в какой-либо период болезни в 3 раза выше по сравнению с другими пациентами. Модели прогноза инфекционных осложнений и исхода заболевания имеют точность 78 и 87% соответственно. Применение данных моделей позволяет стратифицировать больных при поступлении в стационар, выделяя наиболее неблагоприятных в прогностическом плане пациентов. Модели достаточно просты и удобны в использовании, не требуют проведения сложных дорогостоящих исследований. Благодаря используемому при построении моделей алгоритму они обладают свойствами самообучения, что в перспективе будет увеличивать их точность.

Ключевые слова: острый панкреатит, инфекционные осложнения, исход заболевания, прогнозирование осложнений, компьютерное моделирование, ранняя диагностика.

Введение. Проблема лечения острого панкреатита (ОП) остается актуальной в современной хирургии. Несмотря на успехи интенсивной терапии, летальность при тяжелых формах заболевания достигает 30% [1, 3, 6]. Развитие инфекционных осложнений (ИО) резко увеличивает частоту неблагоприятных исходов – до 85% [7, 14]. Диагностика ИО затруднительна из-за полиморфности клинической картины и отсутствия достоверных лабораторных маркеров [8, 10].

Полноценная и своевременная диагностика и профилактика ИО невозможны без точного прогноза риска их развития. Для этого используется несколько систем (шкал). Одни прогнозируют тяжесть течения заболевания (шкала экспресс-оценки тяжести острого панкреатита Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (шкала НИИ СП) [2]), другие – уровень летальности (шкала уровня летальности (Bedside Index of Severity in Pancreatitis – BISAP) [19]), третьи – тяжесть и вероятность летального исхода (шкала тяжести и вероятности летального исхода (Ranson) [15]). В обзорах [4–11], посвященных исследованию клинической эффективности различных интегральных шкал оценки тяжести и прогноза

развития заболевания, приводится заключение, что ни одна из них не является универсальной, позволяющей достоверно оценивать состояние больного на разных стадиях патологического процесса или прогнозировать его течение.

Цель исследования. Создание модели прогноза инфекционных осложнений и исхода острого панкреатита на основании математического анализа совокупности клинических и лабораторных данных течения заболевания.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование клинических наблюдений больных, страдающих острым панкреатитом средней и тяжелой степени. Критериями включения в исследование являлись подтвержденный диагноз, оценка по шкале НИИ СП 3 балла и более, оценка по шкале Ranson 3 балла и более, возраст от 18 лет, согласие больного.

Диагностика и лечение заболевания проводились в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению острого панкреатита [9].

Для моделирования материал был собран и приведен к пригодному для анализа виду в соответствии

с методологией Tidy Data [18]. Данный метод подразумевает регистрацию максимально возможного количества данных об исследуемом объекте (в идеале – всех возможных) с целью применения в дальнейшем любого из видов машинного обучения и построения таблиц определённого вида. Для выполнения данной задачи был сформирован массив данных, включающий клинические и лабораторные параметры 106 историй болезни.

Нами использованы такие клинические параметры, как возраст больного, срок начала лечения от момента начала заболевания, подсчет баллов по интегральным шкалам (шкала НИИ СП, шкала Ranson), оценка сопутствующих заболеваний по шкале коморбидности Charlson [11], оценка тяжести состояния по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [17], КТ-индекс тяжести ОП (CTSI) [12], наличие или отсутствие перитонеального выпота объемом более 300 мл при поступлении. Лабораторные параметры включали общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты), биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, кальций, амилаза перитонеального выпота), параметры коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), маркеры эндогенной интоксикации (С-реактивный белок (С-РБ), прокальцитонин (ПК), газовый состав артериальной крови (рН, парциальное давление CO_2 (pCO_2), парциальное давление O_2 (pO_2), сатурация (SO_2), концентрация ионов бикарбоната (HCO_3^-), дефицит оснований (BE), лактат).

В базу вносились лабораторные данные, полученные в первые трое суток болезни.

Для проверки нормальности распределений значений анализируемых параметров применялся тест Шапиро – Уилка. Выявлено отличие распределения данных от нормального, в связи с чем было принято решение об использовании методов непараметрической статистики.

В целом для обработки данных, выполнения статистического анализа, моделирования использовался язык статистического программирования R.

Задачи данного исследования принадлежат к классу задач классификации с соответствующим сужением множества алгоритмов. Для данной выборки в силу её размера не представляется разумным построение моделей с помощью алгоритмов глубокого обучения (нейронные сети, градиентный бустинг). Для создания легко интерпретируемой модели были апробованы такие алгоритмы, как логистическая регрессия, основанные на построении систем логических правил дерева решений. На основании анализа полученных результатов были отобраны алгоритмы, основанные на построении деревьев решений.

Конкретно, для построения дерева решений применен алгоритм классификации и регрессии постро-

ением дерева решений (Classification and Regression Tree – CART), реализованный в пакете partykit R Language [15]. Данный алгоритм был выбран в силу его нечувствительности к пропускам в данных, а также большой гибкости в настройках и высокой степени объясняющей способности (модель может быть легко интерпретирована).

Для построения модели прогноза ИО выделено 2 группы больных: 1-я группа – без ИО ($n=54$), 2-я группа – с ИО ($n=52$). Для построения алгоритма прогноза исхода заболевания также выделено 2 группы больных: 1-я группа – выписавшиеся ($n=78$), 2-я группа – с летальным исходом ($n=28$).

Выявление статистически значимых различий между распределениями в группах проводилось при помощи рангового теста Манна – Уитни – Уилкоксона. Оценка качества моделей проведена при помощи построения матрицы ошибок (по полному набору данных).

Результаты и их обсуждение. При прогнозировании ИО ОП статистически значимых различий между группами по исследуемым клиническим параметрам не выявлено (табл. 1).

Таблица 1
Сравнение межгрупповых клинических показателей, Ме [95% ДИ]

Показатель	Группа	
	1-я	2-я
Возраст, лет	43 [31; 71]	41 [32; 70]
Начало лечения, сут	2 [2; 3]	1 [1; 2]
НИИ СП, балл	4 [2; 5]	6 [3; 7]
RANSON, балл	4 [3; 5]	4 [3; 5]
BISAP, балл	2 [1; 4]	3 [1; 4]
Charlson, балл	3 [2; 6]	3 [1; 5]
SOFA, балл	3 [1; 5]	3 [1; 5]
КТ-индекс тяжести, балл	5 [4; 6]	7 [5; 8]
Перитонеальный выпот, п (%)	40 (74)	44 (81)

Примечание: Ме – медиана; ДИ – доверительный интервал.

Также не было выявлено параметров, значимо влияющих на прогноз развития ИО.

Выявление различий в лабораторных показателях и их влияние на формирование прогноза ИО проведено при помощи теста Манна – Уитни – Уилкоксона (табл. 2).

Статистически значимые различия между группами выявлены по уровню общего белка, креатинина, общего билирубина, Ca^{2+} сыворотки, ПТИ, МНО, ПКТ.

Алгоритм CART позволил сформировать модель, с помощью которой были получены пороговые значения лабораторных параметров, влияющих на формирование прогноза ИО, и выявлены их сочетания. Модель представляется в виде дерева решений, которое может быть легко использовано в прогнозировании инфекционного осложнения у конкретного больного (рис. 1).

Таблица 2

Различия межгрупповых лабораторных показателей

Показатель	Медиана		Q 1		Q 3		p<
	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	
Общий белок, г/л	63	58	62	51,5	71	65	0,05
Креатинин, ммоль/л	113	89	98	72	160	129	0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	12,7	27,4	9,1	21,3	46	67,4	0,01
Ca ²⁺ сыворотки, ммоль/л	0,89	0,66	0,70	0,49	1,21	0,73	0,05
ПТИ, %	88	80	78	68	94	91	0,05
МНО	1,08	1,19	1,02	1,07	1,21	1,33	0,05
ПКТ, нг/мл	0,81	2,52	0,81	1,86	0,87	13,5	0,01

Примечание: все значения указаны для 95% ДИ.

Представленная на рисунке 1 модель прогноза ИО описывает вероятность развития ИО ОП в какой-либо период болезни при сочетании указанных значений лабораторных параметров. Например, сочетания МНО >1,31 или МНО <1,31+Hct <40% ассоциируется с 80% прогностической вероятностью развития ИО. Данная модель применима при поступлении больного в стационар в первые трое суток развития заболевания, позволяет стратифицировать больных на 2 категории: с высоким и низким риском развития инфекционных осложнений.

Качество модели оценено при помощи построения матрицы ошибок (по полному набору данных). На основании последней рассчитана точность модели, которая составила 78% (при 95% ДИ [75; 85]), чувствительность – 60%, специфичность – 93% при p<0,01.

При прогнозировании исхода ОП выборка имеет незначительный перекоп в сторону больных с благоприятным исходом, в связи с чем методы коррекции не применялись. Статистически значимых различий между группами по исследуемым клиническим параметрам не выявлено (табл. 3).

Также не выявлено статистически значимых различий клинических параметров, влияющих на исход заболевания.

Статистически значимые различия между группами, влияющие на прогнозирование исхода ОП, вы-

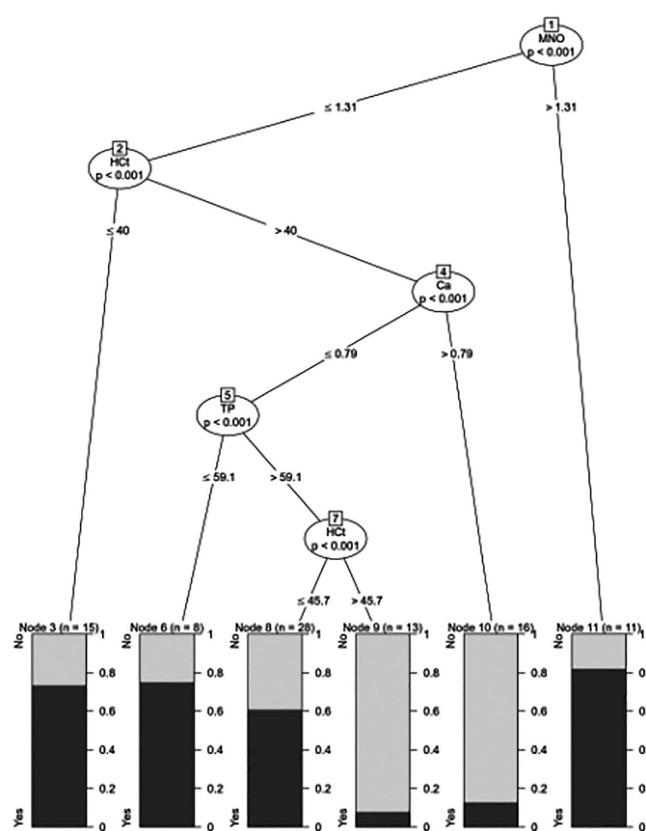


Рис. 1. Модель прогноза ИО у больных, страдающих ОП

Таблица 3
Сравнение межгрупповых клинических показателей, Ме [95% ДИ]

Показатель	Группа	
	1-я	2-я
Возраст, лет	43 [30; 69]	39 [31; 70]
Начало лечения, сут	2 [1; 2]	1 [1; 3]
НИИ СП, балл	5 [3; 7]	6 [4; 7]
RANSON, балл	4 [3; 4]	5 [4; 6]
Charlson, балл	3 [1; 3]	3 [2; 3]
SOFA, балл	2 [1; 3]	4 [3; 4]
КТ-индекс тяжести, балл	6 [5; 7]	8 [5; 8]
Перитонеальный выпот, п (%)	57 (73)	25 (89)

явлены по уровню общего белка, мочевины, глюкозы, Ca²⁺ сыворотки, активности амилазы перитонеального экссудата (табл. 4).

На основе применения алгоритма CART для получения пороговых значений лабораторных параметров, влияющих на исход заболевания, и выявления их сочетаний построено дерево решений – модель прогноза исхода заболевания у конкретного больного (рис. 2).

Представленная на рисунке 2 модель прогноза исхода ОП описывает вероятность неблагоприятного исхода в какой-либо период болезни при сочетании определенных значений лабораторных данных. Например, сочетание глюкоза >11,55+Ca²⁺<0,66 прогнозирует неблагоприятный исход с вероятностью

Таблица 4

Различия межгрупповых лабораторных показателей

Показатель	Медиана		Q 1		Q 3		p<
	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	
Общий белок, г/л	63	55	58	49	71	60	0,05
Мочевина, ммоль/л	5,3	8,2	4,45	6,3	7,42	13,5	0,01
Глюкоза, ммоль/л	8,3	12,7	6,7	7,4	10,8	18,6	0,01
Ca ²⁺ сыворотки, моль/л	0,80	0,53	0,67	0,42	1,13	0,65	0,01
Амилаза экссудата, ед/л	2277	9670	569	3730	8190	12520	0,05

Примечание: все значения указаны для 95% ДИ.

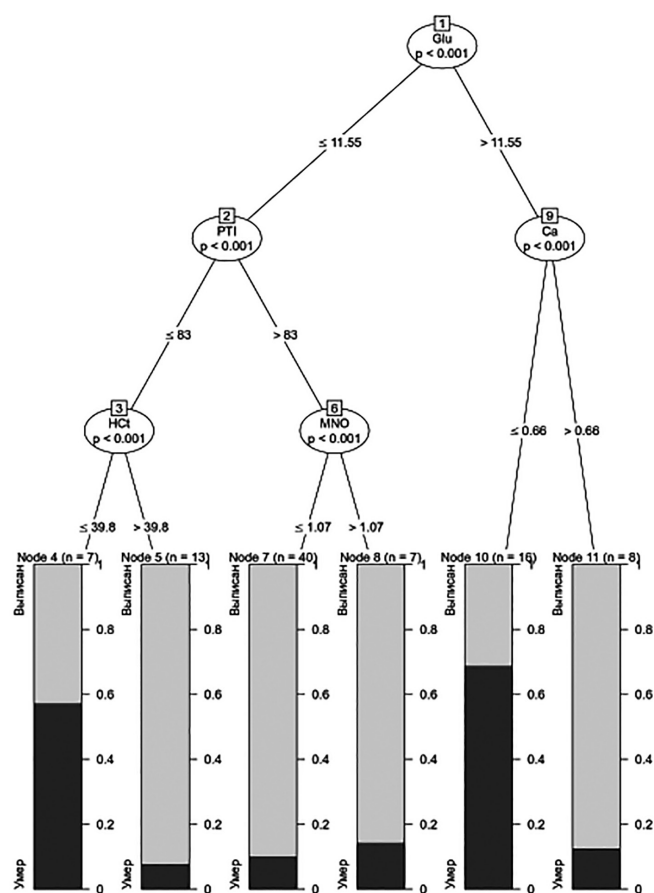


Рис. 2. Модель прогноза исхода ОП

более 70%. Отношение шансов неблагоприятного исхода для алгоритма глюкоза >11,5+Ca²⁺<=0,66 или глюкоза <=11,5+ПТИ <=83+Hct <=39,8 составляет 1/3. У больных, попадающих в данный алгоритм, вероятность развития летального исхода в 3 раза выше, по сравнению с больными, не попадающими в него. Модель позволяет выделить группу больных с высокой вероятностью летального исхода (наиболее тяжелую группу пациентов) при поступлении в стационар.

Оценка качества модели прогноза исхода ОП проведена при помощи матрицы ошибок (по полному набору данных). В результате получены следующие характеристики: точность – 87% (при 95% ДИ [78; 94]), чувствительность – 91%, специфичность – 75% при p<0,01.

Разработанные модели прогноза инфекционных осложнений и исхода ОП достаточно просты и удобны в работе, не требуют проведения сложных лабораторных исследований, обладают достаточной точностью. Модели используют данные первых 3 суток болезни, что позволяет при поступлении в стационар проводить оценку рисков развития ИО и исхода заболевания и принимать опережающие лечебно-диагностические решения.

Выводы

1. Разработанные модели прогноза развития ИО и исхода заболевания у больных ОП имеют точность 78 и 87% соответственно, просты в обращении и позволяют на начальных этапах заболевания выделить группу пациентов с высоким риском развития ИО и неблагоприятного исхода.

2. Благодаря используемому при разработке моделей алгоритму они обладают свойствами самообучения, что в перспективе будет увеличивать их точность.

Литература

- Алексеев, С.А. Метод профилактики гнойно-септических осложнений острого деструктивного панкреатита / С.А. Алексеев [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2017. – № 3. – С. 400–410.
- Багненко, С.Ф. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) / С.Ф. Багненко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 60–66.
- Брагин, А.Г. Регионарная внутриартериальная лекарственная терапия в комплексном лечении больных деструктивным панкреатитом: дисс. ... канд. мед. наук / А.Г. Брагин. – М., 2010. – 156 с.
- Валеев, А.А. Оценка тяжести состояния больных с острым деструктивным панкреатитом при выборе тактики лечения / А.А. Валеев // Казан. мед. журн. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 633–636.
- Винник, Ю.С. Диагностическая ценность интегральных шкал в оценке степени тяжести острого панкреатита и состояния больного / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская // Вестн. РАМН. – 2015. – № 1. – С. 90–94.
- Власов, А.П. Патогенетические основы прогнозирования острого панкреатита / А.П. Власов [и др.] // Фундамент. исслед. – 2011. – № 5. – С. 28–36.
- Зубарев, П.Н. Причины летальных исходов при остром деструктивном панкреатите / П.Н. Зубарев, И.Д. Косачев, С.В. Паскарь // Вестн. СПбГУ. Сер. 11: Медицина. – 2009. – № 4. – С. 161–168.
- Овсяник, Д.М. Ранние признаки инфицирования панкреонекроза / Д.М. Овсяник, А.В. Фомин, В.В. Становенко // Мат. пленума

- правления Ассоц. гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара, 2015. – С. 111–113.
9. Острый панкреатит: клинические рекомендации / Мин-во здравоохранения Российской Федерации. – М., 2015. – 38 с.
 10. Паскарь, С.В. Эффективность методов ранней диагностики и оптимизация лечебной тактики при остром деструктивном панкреатите / С.В. Паскарь, И.Д. Косачев, С.А. Варзин // Вестн. СПбГУ. Сер. 11: Медицина. – 2010. – № 1. – С. 83–91.
 11. Beger, H.G. Acute pancreatitis: research and clinical management / H.G. Beger, M. B. chler. – London: Springer Limited, 2011. – 412 p.
 12. Balthazar, E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation / E.J. Balthazar // Radiology. – 2002. – Vol. 223, № 3. – P. 603–613.
 13. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson [et al.] // J. Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–83.
 14. Harrison, D.A. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis / D.A. Harrison, G. D'Amico, M. Singer // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35, № 7. – P. 1703–1708.
 15. Hothorn, T. Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework / T. Hothorn, K. Hornik, A. Zeileis // Journal of Computational and Graphical statistics. – 2006. – Vol. 15, № 3. – P. 651–674.
 16. Ranson, J.H. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J.H. Ranson [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. – 1974. – Vol. 139, № 1. – P. 69–81.
 17. Vincent, J.L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J.L. Vincent [et al.] // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707–10.
 18. Wickham, H. Tidy Data / H. Wickham // Journal of Statistical Software. – 2014. – Vol. 59, № 10. – P. 1–23.
 19. Wu, B.U. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study / B.U. Wu [et al.] // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 12. – P. 1698–703.

S.Ya. Ivanusa, M.V. Lazutkin, M.I. Gal'chenko, A.V. Chebotar', V.I. Kulagin

Prognostic model of acute pancreatitis

Abstract. The models for the prognosis of infectious complications and the outcome of acute pancreatitis are developed based on a mathematical analysis of the totality of clinical and laboratory data on the course of the disease, which have the form of a decision tree. It was revealed that laboratory indicators show statistically significant intergroup differences and allow to form a prognosis of the course of the disease. The threshold values of laboratory parameters calculated as a result of applying the classification and regression algorithm by constructing a decision tree are the nodal points for the distribution of patients according to the likelihood of further development of the disease. Thus, the presence of an international normalized ratio of more than 1,31 or an international normalized ratio of more than 1,31 and a hematocrit of less than 40% with a predictive probability of 80% is associated with the development of infectious complications in any period of the disease in the first 3 days of the development of the disease. If in the first 3 days of the disease the glucose level exceeds 11,55 mmol / L and the concentration of Ca^{2+} ions is less than 0,66 mmol/L, the probability of death is more than 70%. If the glucose level is more than 11,5 mmol/L and the level of Ca^{2+} ions is less than or equal to 0,66 mmol / L, or the glucose level is less than or equal to 11,5 mmol/L and the prothrombin index is less than or 83% and the hematocrit is less than or equal to 39,8% the probability of developing a fatal outcome at any period of the disease is 3 times higher compared to other patients. Prediction models of infectious complications and disease outcome have an accuracy of 78 and 87%, respectively. The use of these models allows stratification of patients upon admission to the hospital, highlighting the most disadvantaged patients in the prognostic plan. The models are quite simple and easy to use, do not require complex expensive studies. Thanks to the algorithm used in building models, they have the properties of self-learning, which in the future will increase their accuracy.

Key words: acute pancreatitis, infectious complications, disease outcome, prediction of complications, computer simulation, early diagnosis.

Контактный телефон: +7-911-082-23-92; e-mail: vmeda-nio@mil.ru