

**Е.Ю. НАДЕЖДИНА,**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия, e-mail: e.yu.nadezhdina@gmail.com

О.Ю. РЕБРОВА,

д.м.н., ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва, Россия, e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

М.С. АНТЮХ,

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва, Россия, e-mail: antuhmisha@gmail.com

А.Ю. ГРИГОРЬЕВ,

д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия, e-mail: medway@list.ru

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО-КУШИНГА ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ: НЕЙРОСЕТЕВАЯ МОДЕЛЬ И ЕЕ ПРОГРАММНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ

УДК 004.94; 616-432; 519.688

Надеждина Е.Ю.¹, Реброва О.Ю.^{2,3}, Антюх М.С.³, Григорьев А.Ю.¹ *Прогнозирование рецидива у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга после успешной эндоскопической трансназальной аденомэктомии: нейросетевая модель и ее программная реализация* (¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия; ³Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва, Россия)

Аннотация. Введение. В связи с высокой частотой возникновения рецидивов у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга после эндоскопической трансназальной аденомэктомии (до 55% в период до 5 лет) актуальна разработка способа прогнозирования рецидива заболевания на основании совокупности факторов.

Материалы и методы. В исследование включены 219 пациентов, перенесших эндоскопическую трансназальную аденомэктомию в 2007–2014 гг. В течение 3 лет ремиссия сохранялась у 172 пациентов, рецидив развился у 47 пациентов. Выполнялось построение искусственных нейронных сетей различных топологий в ППП Statistica v. 13, и далее – программная реализация наилучшей сети.

Результаты. Построена высокоэффективная искусственная нейронная сеть (3-слойный перцептрон), позволяющая прогнозировать рецидив в срок до 3 лет либо ремиссию в течение не менее 3 лет. Диагностическая чувствительность модели составила 74%, специфичность – 97%, прогностическая ценность положительного результата (рецидива) – 85%, прогностическая ценность отрицательного результата (ремиссии) – 93%. Предикторами модели являются пол, возраст пациента на момент операции, длительность заболевания, тип аденомы по данным МРТ, уровни адренокортикотропного гормона и кортизола в крови в раннем послеоперационном периоде. На основе модели разработан онлайн-калькулятор, доступный врачам для бесплатного практического использования на <http://medcalc.appspot.com/>.

Заключение. Разработанная и программно реализованная нейросеть является эффективным инструментом для прогнозирования рецидивов болезни Иценко-Кушинга и позволит осуществлять персонализированный подход к ведению пациентов, перенесших нейрохирургическую операцию.

Ключевые слова: искусственная нейронная сеть, программный калькулятор, веб-приложение, прогнозирование, болезнь Иценко-Кушинга, рецидив.

UDC 004.94; 616-432; 519.688

Nadezhdina E.Y.¹, Rebrova O.Yu.^{2,3}, Antyukh M.S.³, Grigoriev A.Y.¹ *Prediction of recurrence in patients with Cushing's disease after successful endoscopic transnasal adenectomy: neural network model and its software implementation* (¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)



Abstract. Introduction. Due to the high frequency of recurrences in patients with Cushing's disease after endoscopic transnasal adenectomy (up to 55% in the 5 year period), it is important to develop a method for predicting recurrence of the disease based on a combination of factors.

Materials and methods. The study included 219 patients who underwent endoscopic transnasal adenectomy in 2007–2014. Over 3 years, remission persisted in 172 patients; relapse developed in 47 patients. The construction of artificial neural networks of various topologies was performed in the Statistica v. 13, and then software was developed for the best network.

Results. A highly efficient neural network (3-layer perceptron) was constructed, which allows predicting recurrence within 3 years or remission for at least 3 years. The sensitivity of the model is 74%, the specificity 97%, the positive predictive value 85%, the negative predictive value 93%. The predictors of the model are sex, age, duration of the disease, MRI type of adenoma, levels of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in blood in early postoperative period. Web-calculator was developed and is available to doctors for free practical use on <http://medcalc.appspot.com/>.

Conclusion. The software implementing neural network is a quite effective tool for predicting recurrence and it will allow to perform personalized approach to management of patients who underwent neurosurgical treatment for the Cushing's disease.

Keywords: artificial neural network, software calculator, web-based application, prediction, Cushing Disease, recurrence.

ВВЕДЕНИЕ

Блезнь Иценко-Кушинга (БИК) – тяжелое многосистемное заболевание гипоталамо-гипофизарного происхождения, клинические проявления которого обусловлены гиперсекрецией кортизола корой надпочечников. Причиной заболевания чаще является опухоль гипофиза, приводящая к повышенной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Методом выбора в лечении БИК является эндоскопическая трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия, ремиссия после которой по данным разных авторов составляет 60–90% [3–6]. Частота возникновения рецидивов заболевания после первоначально успешной (с развитием послеоперационной ремиссии) трансназальной аденомэктомии высока и варьирует от 10 до 47% [1, 7, 8].

Ранее при одномерном анализе многими авторами были выявлены факторы, ассоциированные с возникновением рецидивов после успешного нейрохирургического лечения – утренние уровни кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде [1, 6, 9, 10], однако какие-либо способы прогнозирования предложены не были. Практическое использование указанных факторов для построения прогноза у конкретного пациента с целью персонализации его послеоперационного ведения затруднено, т.к., в частности, у 58% пациентов показатели утренних послеоперационных уровней кортизола и АКТГ диссоциированы, а операционные характеристики каждого из этих двух показателей не являются приемлемыми [1, с. 77–78]. В связи с этим представлялось актуальным проведение многомерного анализа ряда прогностических факторов, потенциально влияющих на возникновение рецидива, с целью разработки инструмента индивидуального (персонализированного) прогноза

рецидивирования БИК в срок до 3 лет. Срок 3 года является критическим, т.к. именно в этот период возникает более 80% всех случаев рецидива [1, с. 77].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для включения в исследование скринировались все пациенты с подтвержденным диагнозом «болезнь Иценко-Кушинга» (МКБ E24.0), которые подверглись эндоскопической трансназальной аденомэктомии в 2007–2014 гг. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Критерии включения: возраст пациентов 15 лет и старше, лабораторно подтвержденная (нормализация и/или снижение обоих гормонов ниже референсных значений – для АКТГ 7–66 пг/мл, для кортизола 123–626 нмоль/л) послеоперационная ремиссия заболевания. Критерии исключения: наличие в анамнезе у пациентов патогенетических (лучевых и нейрохирургических) методов лечения, срок наблюдения пациентов с ремиссией менее 3 лет. Рецидив устанавливался в соответствии с критериями [2, с. 175–176].

В многомерный анализ в качестве предикторов были включены все показатели пациентов, по которым отсутствовали пропуски в данных:

- 1) пол (м/ж) – бинарный признак;
- 2) возраст на момент проведения нейрохирургической операции (число полных лет) – непрерывный признак;
- 3) длительность заболевания от начала первых симптомов болезни до проведения трансназальной аденомэктомии (число лет) – непрерывный признак;
- 4) МРТ-характеристики аденомы: микроаденома (при наибольшем размере аденомы до 10 мм по данным МРТ), макроаденома, невизуализируемая аденома. МРТ-исследование головного мозга выполнено на магнитно-резонансном томографе



General Electric 450 W 1,5 Тл – категориальный признак;

5) концентрация утреннего АКТГ плазмы крови – непрерывный признак;

6) концентрация утреннего кортизола сыворотки крови – непрерывный признак.

Взятие гормональных проб проводилось в послеоперационном периоде на 1 сутки, при нормализации показателей – через сутки вплоть до выписки пациента из стационара. Лабораторные исследования выполнялись электрохемилюминесцентным методом на автоматизированной системе Cobas 600 (Roche, Франция).

В качестве отклика (зависимого признака) при моделировании использовалось наличие рецидива в срок до 3 лет либо наличие ремиссии не менее 3 лет (бинарный признак).

Анализ данных выполнялся в пакете прикладных программ Statistica v.13 (ТВСО, США). Для сравнения ретроспективно сформированных групп использовались тесты Манна-Уитни (U-тест, для количественных признаков), двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ) и χ^2 -тест по Пирсону (для качественных признаков). При проверке статистических гипотез пороговым уровнем значимости считался 0,05. 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. При построении искусственных нейронных сетей в качестве топологий сети тестировались многослойные (3- и 4-слойные) перцептроны (МСП), радиальные базисные функции, байесовские и линейные нейронные сети. Качество моделирования оценивали путем проведения ROC-анализа и расчета операционных характеристик моделей (чувствительность, специфичность, прогностические ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР)) и их 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 219 пациентов (32 мужчины и 187 женщин) в возрасте от 15 до 66 лет на момент операции (медиана и квартили 37 [29; 48]) с длительностью заболевания (с момента появления его первых признаков и до постановки диагноза) от 4 месяцев до 22 лет. Ремиссия в течение не менее 3 лет сохранялась у 172 пациентов, рецидив развился в 47 случаях. Описательная статистика пациентов с ремиссией и рецидивом в течение 3 лет после операции представлена в *таблице 1*. Группы пациентов различаются по послеоперационным концентрациям АКТГ и кортизола, не различаются по полу, возрасту, длительности заболевания,

МРТ-характеристикам аденомы, причем диапазоны возраста и длительности заболевания являются весьма высокими.

В целях построения и валидации многомерных моделей исходная выборка 219 пациентов была случайным образом разделена на обучающую, контрольную и тестовую в соотношении 70:15:15 (155, 32 и 32 наблюдения, включавшие 36 (23%), 6 (19%) и 5 (16%) случаев рецидива соответственно).

При попытке использовать в качестве предикторов в моделях ИНС только два статистически различающихся показателя (уровни АКТГ и кортизола) функций удовлетворительного качества получить не удалось. В связи с этим нами были использованы все 6 показателей (*см. таблицу 1*), по которым не было пропусков в данных.

Наилучшие результаты моделирования были получены на топологии трехслойного перцептрона, разработанного с использованием следующих параметров: итерационный алгоритм обучения Бройдена-Флетчера-Голдфарба-Шанно 40, энтропийная функция ошибки, тангенсная функция скрытой активации, softmax функция выходной активации.

Точность прогнозирования рецидива на обучающей выборке составила 94%, на тестовой – 87,5%, на контрольной – 84%. ROC-анализ модели продемонстрировал ее значительную эффективность – площадь под ROC-кривой составила 0,912 (*рис. 1*), т.е. общая точность модели составляет 92% [87%; 95%]. Обобщенная матрица классификации модели и ее операционные характеристики приведены в *таблице 2*. Модель гипердиагностирует (прогнозирует рецидив при фактической ремиссии) в 15% случаев, гиподиагностирует (прогнозирует ремиссию при фактическом рецидиве) – в 7% случаев, т.е. ошибка гипердиагностики больше, чем ошибка гиподиагностики. Такая тактика соответствует высокой настороженности в отношении рецидивов.

Таким образом, на основании данной модели могут быть предложены следующие два правила прогнозирования:

- «Если математической моделью прогнозируется ремиссия, то пациент с вероятностью 93% [89%; 96%] будет иметь ремиссию в течение 3 лет».
- «Если математической моделью прогнозируется рецидив, то пациент с вероятностью 85% [71%; 94%] будет иметь рецидив в срок до 3 лет».

Далее нами была выполнена программная реализация полученной модели. Серверная



Таблица 1

Описательная статистика и сравнение пациентов с ремиссией и рецидивом в течение 3 лет после нейрохирургического удаления аденомы гипофиза

Признаки	Ремиссия (n=172)	Рецидив (n=47)	P, тест
Возраст*, годы	38 [29; 48] min=15 max=64	36 [29; 47] min=15 max=63	0,533, U-тест
Пол (муж.), n (%)	27 (16%)	5 (11%)	0,488, ТКФ
МРТ-характеристики аденомы, n (%)			
Микроаденома	109 (63%)	29 (62%)	0,505, χ^2 -тест
Макроаденома	44 (26%)	15 (32%)	
Невизуализируемая	19 (11%)	3 (6%)	
Длительность заболевания, годы	4 [2; 8] min=0,3 max=19	4 [2; 7] min=0,5 max=22	0,647, U-тест
Послеоперационный уровень АКТГ (утро), пг/мл	8 [3; 15]	21 [11; 29]	<0,001, U-тест
Послеоперационный уровень кортизола (утро), нмоль/л	56 [35; 96]	147 [48; 390]	<0,001, U-тест

*Для количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал

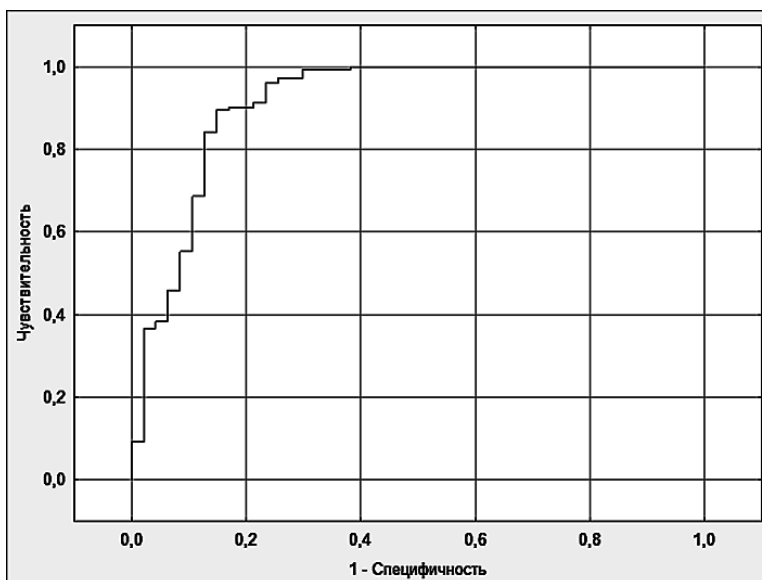


Рис. 1. ROC-кривая для искусственной нейронной сети (AUC=0,912), позволяющая дифференцировать пациентов с рецидивом болезни Иценко-Кушинга в течение 3 лет после операции и пациентов с ремиссией не менее 3 лет

часть написана на Python в совокупности с веб-фреймворком Bottle, клиентская сторона пользовательского интерфейса – на HTML с использованием Bootstrap шаблонов для создания дизайна формы и AJAX запросов для отображения информационных окон поверх главной страницы сайта. На главной странице представлено описание

сайта, поле для ввода пользовательских данных и три кнопки: для смены языка интерфейса, для очистки поля пользовательских данных и для расчета результата. Реализованы русско- и англоязычные версии, масштабирование для мобильных устройств, контроль входных данных. Приложение оттестировано на реальных данных, граничных



и недопустимых значениях. Вид интерфейса приведен на *рис. 2*. Приложение размещено на <https://medcalc.appspot.com>.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что ранее многими исследованиями было показано, что утренние послеоперационные уровни АКТГ и кортизола являются предикторами рецидива БИК после успешной трансанзальной аденомэктомии, ранее никем не был предложен какой-либо способ интерпретации их концентраций. Разработанный нами способ прогнозирования не вполне совершенен по своим операционным характеристикам, однако в случае продолжения сбора данных с большой вероятностью удастся построить более надежное правило. Тем не менее, на основе предложенного нами способа прогнозирования ремиссии, обладающего высокой вероятностью правильного ответа, мы считаем возможным предложить алгоритм ведения пациентов в течение первых 3 лет после успешной нейрохирургической операции: при прогнозе рецидива врач может применять усиленный контроль состояния пациента, заключающийся в более частых (1 раз в 3 месяца) лабораторных обследованиях больного после операции; при отрицательном прогнозе применяется рутинная тактика

ведения больных – контрольные обследования каждые 6 месяцев.

Ограничениями нашего исследования являются следующие. Из-за ретроспективного дизайна нельзя исключить историческое смещение в измерении гормональных показателей. Малое число позитивных случаев ограничивает эффективность разработанной модели, поэтому представляется необходимым дальнейшее накопление информации о пациентах, прооперированных после 2014 г., с целью увеличения объема выборки катанестического наблюдения, что позволит в дальнейшем повысить точность прогнозирования.

ВЫВОДЫ

1) Искусственная нейронная сеть для прогнозирования рецидива БИК в срок до 3 лет, включающая в качестве входных параметров пол и возраст пациента, длительность заболевания, данные МРТ, послеоперационные утренние концентрации АКТГ и кортизола, правильно прогнозирует ремиссию сроком не менее 3 лет в 93% [89%; 96%] случаях, рецидив в срок до 3 лет – в 85% [71%; 94%] случаев.

2) Программная реализация искусственной нейронной сети позволит врачам применять разработанную математическую модель в своей врачебной практике.

Таблица 2

Матрица классификации ИНС (n=219)

		Наблюдаемые значения	
		Рецидив (n=47)	Ремиссия (n=172)
Прогнозируемые значения	Рецидив (n=41)	35	6
	Ремиссия (n=178)	12	166
Чувствительность, 95% ДИ		75% [60%; 86%]	
Специфичность, 95% ДИ		97% [93%; 99%]	
ПЦПР, 95% ДИ		85% [71%; 94%]	
ПЦОР, 95% ДИ		93% [89%; 96%]	
Общая точность, 95% ДИ		92% [87%; 95%]	



А

Calculator for Cushing's disease

Программный калькулятор на основе искусственной нейронной сети для прогнозирования рецидива болезни Иценко-Кушинга в течение 3 лет после эндоскопической трансназальной аденомэктомии

Введите данные пациента

Пол пациента:
мужской

Возраст на момент операции:
от 15 до 64 лет

Длительность заболевания пациента (в годах):
от 0.33 до 22 лет

Данные МРТ головного мозга:
Микроаденома (≤ 10 мм)

Концентрация утреннего кортизола в 1-10 сутки после операции в сыворотке крови (нмоль/л):
от 8 до 626 нмоль/л

Концентрация утреннего АКТГ в 1-10 сутки после операции в плазме крови (пг/мл):
от 1 до 55 пг/мл

ОЧИСТИТЬ РАССЧИТАТЬ

Б

Calculator for Cushing's disease

Программный калькулятор на основе искусственной нейронной сети для прогнозирования рецидива болезни Иценко-Кушинга в течение 3 лет после эндоскопической трансназальной аденомэктомии

Введите данные пациента

Пол пациента:
женский

Возраст на момент операции:
43

Длительность заболевания пациента (в годах):
5

Результат

ПРОГНОЗИРУЕТСЯ РЕМИССИЯ В ТЕЧЕНИЕ 3 ЛЕТ

Точность модели при прогнозировании ремиссии - 93% с 95% доверительным интервалом [89%; 96%].

Закреть

Рис. 2. Интерфейс веб-приложения, реализующего работу ИНС (А – окно ввода данных, Б – окно выдачи результатов)



ЛИТЕРАТУРА



1. Надеждина Е.Ю., Реброва О.Ю., Иващенко О.В., Азиян В.Н., Арапова С.Д., Григорьев А.Ю. Факторы, влияющие на вероятность возникновения рецидива болезни Иценко-Кушинга в течение 3 лет после успешного нейрохирургического лечения //Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12. – № 2. – С. 70–80. doi: 10.14341/serg9761.
2. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., Издательство «Гэотар-Медиа». – 2016. – С. 175–176.
3. Pivonello R., De Martino M.C., De Leo M., Lombardi G., Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37(1):135–149. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.010.
4. Biller B.M., Grossman A.B., Stewart P.M., Melmed S., Bertagna X., Bertherat J. et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2454–2462. doi: 10.1210/jc.2007-2734.
5. Bochicchio D., Losa M., Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 3114–3120 doi: 10.1210/jcem.80.11.7593411.
6. Hameed N., Yedinak C.G., Brzana J., Gultekin S.H., Coppa N.D., Dogan A. et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary.* 2013; 16: 452–458, 2013 doi: 10.1007/s11102-012-0455-z.
7. Alexandraki K.I., Kaltsas G.A., Isidori A.M., Storr H.L., Afshar F., Sabin I. et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol* 168: 639–648, 2013. doi: 10.1530/EJE-12-0921.
8. Roelfsema F., Biermasz N., Pereira A. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary.* 2012; 15(1): 71–83. doi: 10.1007/s11102-011-0347-7.
9. Lonser R.R., Nieman L., Oldfield E.H. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg.* 2017; 126(2): 404–417. doi: 10.3171/2016.1.JNS152.
10. Aranda G., Ensecat J., Mora M., Puig-Domingo M., Martinez de Osaba M.J., Casals G. et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary.* 2015; 18: 142–149. doi: 10.1007/s11102-014-0567-8.

Новости отрасли

**ЗДРАВООХРАНЕНИЕ И ЗЛОУМЫШЛЕННИКИ:
ДАННЫЕ МЕДИЦИНСКИХ КАРТ СТОЯТ ДОРОЖЕ БАНКОВСКИХ**

«Лаборатория Касперского» составила ряд прогнозов на 2020 год относительно киберинцидентов, связанных с медицинскими учреждениями.

По мнению экспертов, в даркнете будет появляться всё больше объявлений о продаже медицинских данных, в том числе информации из медицинских карт или страховых полисов. Уже сейчас иногда они стоят даже дороже, чем данные банковских карт, поскольку являются ценным ресурсом для злоумышленников, помогая им входить в доверие к пользователям, обманывать их самих или их родственников. Доступ к данным электронных медицинских карт нужен злоумышленникам не только для того, чтобы красть их. Они также могут вносить в них изменения, чтобы совершать целевые атаки и намеренно затруднять постановку диагнозов.

Источник: https://www.kaspersky.ru/about/press-releases/2019_zdravoohranenie-novyy-chyornyy-dlya-zloumyshlennikov-dannye-medicinskih-kart-stoyat-dorozhe-bankovskih