

Кострицова О.Н., Дубовая А.В.

Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко,
г. Симферополь, Россия,Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, Украина

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ С ПРЕНАТАЛЬНО ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Актуальной задачей современной медицины является разработка эффективных методик анализа и прогнозирования выживаемости новорожденных с пренатально диагностированными врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы (ВПР ССС).

Цель – разработать нейросетевую модель прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС.

Материалы и методы. Для создания искусственных нейронных сетей был использован метод построения многофакторных математических моделей прогнозирования в пакете программного обеспечения Statistica 6.0. Уровень значимости факторов, влияющих на выживаемость детей с пренатально диагностированными ВПР ССС, определяли с использованием статистики Вальда. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты. Разработана нейросетевая модель определения вероятности выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС, которая обладает высокой прогностической способностью – 0,88, чувствительность модели составила 77,6 %, специфичность – 86,4 %. Значение прогностической вероятности выживаемости находится в диапазоне от 0 до 100 %. При значении показателя более 80 % вероятность выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС оценивается как высокая, в пределах от 20 % до 80 % – как средняя и менее 20 % – как низкая.

Заключение. В алгоритм прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС необходимо включать сочетание с другой патологией ССС, с ВПР других органов и систем, с хромосомными аномалиями, с микроделеционными и моногенными синдромами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; врожденный порок развития;
сердечно-сосудистая система; прогнозирование.

Kostritsova O.N., Dubovaya A.V.

*N.A. Semashko Republican clinical hospital, Simferopol, Russia,
M. Gorky Donetsk National medical university, Donetsk, Ukraine*

FORECASTING OF SURVIVAL OF CHILDREN WITH THE PRENATALLY DIAGNOSED PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

The development of effective methods for the analysis and prognosis of the survival of newborns with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system are the urgent task of modern medicine.

Objective – a neural network model for predicting the survival of children with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system was developed.

Materials and methods. To create the artificial neural networks, the method of constructing multifactor mathematical prediction models in the software package Statistica 6.0 was used. The significance level of the factors influencing the survival of children with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system was determined using Wald statistics. When checking statistical hypotheses, the critical level of significance was assumed to be 0,05.

Results. A neural network model for the determination of the probability of survival of a child with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system, which has a high prognostic ability of 0,88, sensitivity of the model was 77,6 %, specificity 86,4 %. The value of prognostic survival probability is in the range from 0 to 100 %. With an indicator value of more than 80 %, the probability of survival of a child with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system is estimated as high, ranging from 20 % to 80 % – as an average and less than 20 % – as low.

Conclusion. In the algorithm for predicting the survival of children with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system it is necessary to include a combination with other pathology of cardiovascular system, with other organs and systems, with chromosomal abnormalities, with microdeletion and monogenic syndromes.

KEY WORDS: children; congenital malformation;
cardiovascular system; prognosis.

Корреспонденцию адресовать:

ДУБОВАЯ Анна Валериевна,
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16,
ДонНМУ им. М. Горького.
Тел.: +38-099-790-33-56.
E-mail: dubovaya_anna@mail.ru

Врожденная патология сердечно-сосудистой системы – часто встречающаяся, тяжелая патология детского возраста [1-3]. По данным European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT), в 2011-2015 гг. врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы (ВПР ССС) встречались

в 76,46 случаях на 10000 родов, включая живых новорожденных, умерших плодов, прерванные беременности в связи с пренатально установленным диагнозом.

Для своевременного оказания медицинской помощи новорожденным с пренатально диагностированными ВПР ССС актуальной задачей является разработка эффективных методик анализа и прогнозирования их выживаемости [4]. В здравоохранении в настоящее время наиболее часто и успешно используются такие методики анализа и прогнозирования, как экстраполяция, линейный регрессионный анализ, непрямолинейные регрессии, ретроспективный эпидемиологический анализ [5-6]. При этом наиболее перспективными являются методики математического анализа «деревья классификации» [7] и прогнозирования на основе искусственных нейронных сетей. Последние представляют собой математические модели, а также их программные или аппаратные реализации, построенные по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей – сетей нервных клеток живого организма [8]. Основное преимущество нейронных сетей перед другими методами моделирования – их способность «учиться на примерах» (вместо целенаправленного построения модели для конкретной задачи) [9]. Искусственные нейронные сети чаще используются в клинических исследованиях для прогнозирования развития конкретных заболеваний, осложнений, исходов, эффективности лечения [5-6].

Вместе с тем, исследования по использованию искусственного интеллекта для прогнозирования выживаемости новорожденных с пренатально диагностированными ВПР ССС в настоящее время отсутствуют, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования – разработать нейросетевую модель прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для создания искусственных нейронных сетей был использован метод построения многофакторных математических моделей прогнозирования в пакете программного обеспечения Statistica 6.0. Для верификации построенной модели использовали метод построения кривых операционных характеристик (Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve). Для случайной модели прогноза площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve (AUC)) составляла

0,5, приближение AUC к 1 свидетельствовало об адекватности модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество проанализированных показателей насчитывало 117 различных видов. Для выбора показателей, влияющих на выживаемость детей с пренатально диагностированными ВПР ССС, был использован генетический алгоритм отбора. В результате этого было выявлено пять наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС: вид ВПР ССС, сочетание с другой патологией ССС, сочетание с ВПР других органов и систем, сочетание с хромосомными аномалиями, сочетание с микроделеционными и моногенными синдромами.

Разработка методики прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС проведена в три этапа.

В ходе первого этапа была сформирована обучающая выборка, которую составили сведения о выживаемости детей Крымского региона с ВПР ССС за период с 2011 по 2016 гг. Из состава обучающей выборки сеть автоматически исключала некоторое количество значений для создания контрольной и тестовой выборок, необходимых для контроля над процессом «обучения».

На втором этапе осуществляли «обучение» искусственных нейронных сетей по подаваемому на сеть набору обучающих данных. Для выбора оптимального типа нейронной сети провели его обучение на моделях: линейной сети, многослойном перцептоне и сети с радиальной базисной функцией. Программа автоматически выбирала из одной тысячи созданных моделей 5 наилучших [10]. Оптимальную архитектуру сети определяли в процессе эксперимента опытным путем. Выбор оптимальной модели осуществляли на основе показателя отношения стандартных отклонений, которое представляет собой отношение стандартного отклонения ошибки прогноза к стандартному отношению исходных данных. Модель оценивали как удачную, если отношение стандартного отклонения приближалось к нулю [3].

Критерием успешного обучения являлось последовательное уменьшение ошибки на обучающем множестве. Критерием остановки процесса обучения служил рост ошибки на контрольном множестве при продолжающемся ее уменьшении или остановке на обу-

Сведения об авторах:

КОСТРИЦОВА Ольга Николаевна, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», г. Симферополь, Россия. E-mail: kostritsova.olga@mail.ru

ДУБОВАЯ Анна Валериевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии факультета интернатуры и последипломного образования, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Украина. Тел. +38-099-790-33-56. E-mail: dubovaya_anna@mail.ru

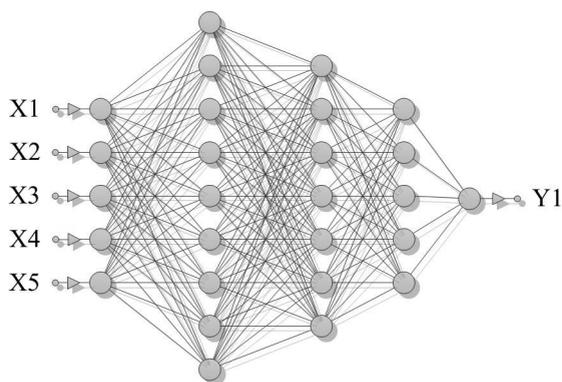
Information about authors:

Kostritsova Olga Nikolaevna, a doctor of ultrasound diagnostics, N.A. Semashko Republican clinical hospital, Simferopol, Russia. E-mail: kostritsova.olga@mail.ru

DUBOVAYA Anna Valerievna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology faculty internships and post-graduate education, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine. E-mail: dubovaya_anna@mail.ru

Рисунок 1
Архитектура нейронной сети для прогноза
выживаемости детей с пренатально
диагностированными ВПР ССС

Figure 1
Neural network architecture for predicting the survival
of children with prenatally diagnosed
malformations of the cardiovascular system



чающем множестве. Это свидетельствовало о «переобучении» сети: сеть слишком близко аппроксимировала выборку, в результате чего снижалось качество прогноза при подаче на сеть новых данных [11, 12].

На третьем этапе выполняли тестирование модели путем сравнения прогнозируемых значений с набором известных данных, которые ранее на сеть не подавались. Верификация прогноза проводилась путем анализа качества прогноза с использованием абсолютных и сравнительных показателей его точности. В качестве обучающих данных нами были приняты значения выживаемости детей Крымского региона с пренатально диагностированными ВПР ССС за период с 2011 по 2016 гг. На вход нейронной сети подавали 272 наблюдения, из них при постоянном перемещении выделяли по 15 % наблюдений для контроля и тестирования. С помощью мастера решений был запущен процесс «обучения».

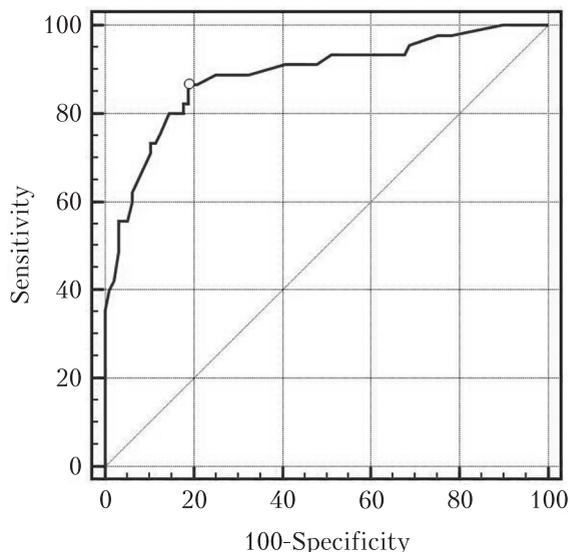
Из всех типов нейронной сети наилучший результат показал многослойный перцептрон. Обучение его проводили методом сопряженных градиентов и обратного распространения ошибки. При этом оптимальный результат был получен при совместном их применении.

В ходе математического эксперимента определили наилучшую модель обученной нейросети для прогноза выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС, архитектура которой представлена на рисунке 1.

Как представлено на рисунке 1, структура модели – это перцептрон, который содержал во входном слое 5 нейронов: X1 – вид ВПР ССС, X2 – сочетание с другой патологией ССС (1 – да, 2 – нет), X3 – сочетание с ВПР других органов и систем (1 – да, 2 – нет), X4 – сочетание с хромосомными ано-

Рисунок 2
ROC-кривая для модели прогнозирования
выживаемости детей с пренатально
диагностированными ВПР ССС
(кривая построена на всех данных).

Figure 2
ROC-curve for the model of predicting
the survival rate of children with prenatally diagnosed
congenital malformations of the cardiovascular system
(the curve is constructed on all data)



малиями (1 – да, 2 – нет), X5 – сочетание с микроделеционными и моногенными синдромами (1 – да, 2 – нет). Выходной слой представлен одним нейроном Y1 – выживаемость детей с пренатально диагностированными ВПР ССС. Контрольная и тестовая ошибки равны 0,08 и 0,05, отношение стандартных отклонений – 0,25.

Для верификации модели использован метод ROC-анализа. Нами получена ROC-кривая модели, представленная на рисунке 2.

Как представлено на рисунке 2, площадь под кривой $AUC = 0,88 \pm 0,03$ статистически значимо отличается от 0,5 ($p < 0,001$), что подтверждает адекватность модели. Чувствительность модели составила 77,6 %, специфичность – 86,4 %.

Для удобства работы с математической моделью в практической деятельности врача создана оболочка на платформе программы Microsoft Excel. Для работы с программой необходимо выбрать из предлагаемого перечня вид ВПР ССС, сопутствующую патологию ССС, сопутствующие ВПР других систем, ассоциированную хромосомную патологию, сопутствующие моногенные и микроделеционные синдромы. Были сформированы диапазоны качественной оценки выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС. Значение прогностической вероятности выживаемости находится в диапазоне от

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

0 до 100 %. Если показатель больше 80 %, то вероятность выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС будет высокой, если прогностическая вероятность находится в пределах от 20 % до 80 % — вероятность выживания ребенка оценивается как средняя и менее 20 % — как низкая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформированная нейросетевая модель определения вероятности выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС обладает высокой прогностической способностью — 0,88, чувствительность модели составила 77,6 %, специфичность — 86,4 %. При построении модели с помощью генетического алгоритма отбора были выделены пять наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз выживаемости

детей с пренатально диагностированными ВПР ССС: вид ВПР ССС, сочетание с другой патологией ССС, с ВПР других органов и систем, с хромосомными аномалиями, с микроделеционными и моногенными синдромами.

Значение прогностической вероятности выживаемости находится в диапазоне от 0 до 100 %. При значении показателя более 80 % вероятность выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС оценивается как высокая, в пределах от 20 % до 80 % — как средняя и менее 20 % — как низкая.

Использование разработанной программы прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС позволяет своевременно определить тактику ведения беременности, родоразрешения, объем и характер оказания медицинской помощи новорожденному.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Abqari S, Gupta A, Shahab T, Rabbani MU, Ali SM, Firdaus U. Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital. *Ann Pediatr Cardiol*. 2016; 9(3): 216-221.
2. Bonnet D. Genetics of congenital heart diseases. *Presse Med*. 2017. S0755-4982(17)30252-X.
3. Holland BJ, Myers JA, Woods CR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(6): 631-638.
4. Igisheva LN, Tcoy YeG, Kurenkova OV., Artamonova GV. The modern organization of medical care by the newborn with critical congenital heart diseases at the presurgical stage. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013; (4): 56-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-4-56-61. Russian (Игишева Л.Н., Цой Е.Г., Куренкова О.В., Артамонова Г.В. Современная организация медицинской помощи новорожденным с критическими врожденными пороками сердца на дооперационном этапе // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013. № 4. С. 56-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-4-56-61)
5. Zhidkova OI. *Medical Statistics*. М.: ЕКСМО, 2007. 21 p. Russian (Жидкова О.И. Медицинская статистика. М.: ЭКСМО, 2007. 21 с.)
6. Yunkerov VI, Grigoriev SG, Rezvantsev M.V. *Mathematico-statistical processing of medical research data: 3rd ed., ext.* St. Petersburg: VMA, 2011. 318 pp. Russian (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований: 3-е изд., доп. СПб.: VMA, 2011. 318 с.)
7. Tcoy YeG, Igisheva LN, Kurenkova OV, Maksimov SA, Kazakova LM. Clinical and instrumental data complex aggregative in fatal outcome risk prognosis in newborn with congenital heart diseases. *Mother and Child in Kuzbass*. 2017; 1(68): 36-43. Russian (Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Куренкова О.В., Максимов С.А., Казакова Л.М. Комплексная оценка клинико-инструментальных данных в прогнозировании риска летального исхода у новорожденных с врожденными пороками сердца // Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. № 1(68). С. 36-43.)
8. Zaharov IS, Kolpinskiy GI, Ushakova GA, Kagan ES. Model for Predicting the Risk of Osteoporotic Vertebral Fractures in Women Using Quantitative Computed Tomography. *Radiology – Practice*. 2015; 4(52): 19-27. Russian (Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Каган Е.С. Модель прогнозирования риска остеопоротических переломов позвонков у женщин с использованием количественной компьютерной томографии // Радиология – практика. 2015. № 4(52). С. 19-27.)
9. Fistal EY, Guryanov VG, Soloshenko VV. Mathematical model of forecasting for outcomes in victims of methane-coal mixture explosion. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2016; 3: 43-47. Russian (Фисталь Э.Я., Гурьянов В.Г., Солошенко В.В. Математическая модель прогнозирования исхода у пострадавших при взрывах метано-угольной смеси // Журнал имени Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2016. № 3. С. 43-47.)
10. Golovinova VYu, Kireyev SG, Kotenko PK, Minaev YuL, Shtamburg IN, Kuzmin SG. Neural network models for prediction of morbidity in organized personnel groups. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014; 3(47): 150-154. Russian (Головинова В.Ю., Киреев С.Г., Котенко П.К., Минаев Ю.Л., Штамбург И.Н., Кузьмин С.Г. Нейросетевые модели прогнозирования заболеваемости в организованных коллективах // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 3(47). С. 150-154.)
11. Abdulkadir M, Abdulkadir Z. A systematic review of trends and patterns of congenital heart disease in children in Nigeria from 1964-2015. *Afr Health Sci*. 2016; 16(2): 367-377.
12. Lyakh YuE, Gur'yanov VG, Khomenko VN et al. Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy statistical package Medstat. Donetsk: E. Papakina, 2006. 214 p. Russian (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папкина Е.К., 2006. 214 с.)

