

И.Ф. Сырбу<sup>1</sup>, П.В. Новохатний<sup>2</sup>

### Математическое моделирование прогноза исхода острого панкреатита

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи, г. Запорожье

**Ключевые слова:** математическое моделирование, острый панкреатит.

Целью исследования было построение математической модели прогноза исхода острого панкреатита на основании клинических, лабораторных, сонографических и лапароскопических критериев диагностики. Согласно протоколу исследования, всем больным с острым панкреатитом (113 пациентов, 72 женщины и 41 мужчина) были проведены следующие обследования: клинические, лабораторные и инструментальные исследования, в том числе ультразвуковая диагностика (сканеры «Sonoline SL-1», Siemens и «Echocamera SSD-500», Aloka) и лапароскопия (Hopkins фирмы Storz). Обработка и анализ данных проводились с помощью статистических пакетов «SPSS 15» и «Statistica® для Windows 6.1» (StatSoft Inc.). Основываясь на полученных данных, с помощью линейного дискриминантного анализа Фишера, авторы вывели классификационные функции, позволяющие априорно предсказать вероятность летального исхода при остром панкреатите с высокой чувствительностью 97,3% (значение Wilks' Lambda составило 0,17; F=31,1; P<0,01).

#### Математичне моделювання прогнозу гострого панкреатиту

*И.Ф. Сырбу, П.В. Новохатний*

Метою дослідження була побудова математичної моделі прогнозу результату гострого панкреатиту на підставі клінічних, лабораторних, сонографічних та лапароскопічних критеріїв діагностики. Згідно з протоколом дослідження, усім хворим з гострим панкреатитом (113 пацієнтів, 72 жінки та 41 чоловік) були проведені такі обстеження: клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, у тому числі ультразвукова діагностика (сканери «Sonoline SL-1», Siemens і «Echocamera SSD -500», Aloka) і лапароскопія (Hopkins фірми Storz). Обробка та аналіз даних проводилися за допомогою статистичних пакетів «SPSS 15 для Windows» і «Statistica® для Windows 6.1» (StatSoft Inc.). Грунтуючись на отриманих даних, за допомогою лінійного дискримінантного аналізу Фішера, автори вивели класифікаційні функції, що дозволяють априорно передбачити ймовірність летального результату при гострому панкреатиті з високою чутливістю 97,3% (значення Wilks' Lambda склало 0,17; F = 31,1; P <0,01).

**Ключові слова:** математичне моделювання, гострий панкреатит.

*Патологія. – 2010. – Т.7., №1. – С.*

#### Mathematical modeling of acute pancreatitis prognosis

*I.F. Syrbu, P.V. Novokhatniy*

The aim of the present study was to construct a mathematical model of outcome of acute pancreatitis based on clinical, laboratory, ultrasound and laparoscopic diagnostic criteria. According to protocol of the study all subjects with acute pancreatitis (113 patients, 72 women, 41 men) were undergone the following examination: clinical, laboratory and instrumental studies, including ultrasound (Sonoline SL-1", Siemens; "Echocamera SSD-500", Aloka) and Laparoscopy (Hopkins, Storz). Subjects with clinically significant concurrent diseases or conditions were carefully excluded during the patient's selection. Data processing and analysis were performed by using a statistical software packages «SPSS 15.0 for Windows» and «Statistica® for Windows 6.1» (StatSoft Inc.). The level of statistical significance was taken as p<0,05. Based on data, by using the Fisher stepwise linear discriminant analysis, the authors have derived a classification functions that permit to predict the fatal outcome in patients with the acute pancreatitis (Wilks' λ (0,17), F-value 31,1, p<0,01). The sensitivity was 97,3%.

**Key words:** mathematical modeling, acute pancreatitis.

*Pathologia. 2010; 7(1):*

На протяжении последних лет острый панкреатит (ОП) стабильно занимает третье место в экстренной абдоминальной хирургии. В Европе число больных ОП составляет 10-11 на 100000 населения [5,6]. Многообразие его клинических проявлений затрудняет своевременную постановку правильного диагноза и выбор рациональной лечебной тактики [3,7,10]. От корректной интерпретации клинико-лабораторных показателей, результатов инструментальных методов обследования зависит как выбор индивидуальной тактики лечения больных ОП, так и прогноз заболевания. Для оценки степени тяжести состояния пациентов используются прогностические системы, основанные на клинических и лабораторных данных (APS, SAPS, APACHE 1, 2, 3,

SOFA, шкалы Ranson (1974-79), Imrie-Glasgow (1981) и др.). [2,9].

Отсутствие общепринятых критериев оценки состояния больных ОП не позволяет с большой точностью прогнозировать исход заболевания, появление осложнений, оценивать рациональность и эффективность терапии и сопоставлять результаты лечения данной категории больных в различных клиниках. Это свидетельствует о необходимости внедрения надежного способа оценки прогноза заболевания в рамках стандартизированного алгоритма диагностики, обследования и лечения ОП [1,4,9].

**Цель исследования:** построение математической модели прогноза исхода острого панкреатита на основании клинических, лабораторных, сонографических и

Данные дискриминантного анализа модели прогноза исхода ОП

Показатели	Wilks' Lambda	Частичное значение Wilks' Lambda	F	p	Толерантность	Ценность коэффициента детерминации
Возраст	0,173973	0,876830	5,47063	0,0229846	0,636987	0,363013
Амилаза	0,172156	0,887778	4,96715	0,0384482	0,723320	0,276680
ЛИИ	0,176784	0,860365	4,25882	0,0414765	0,628842	0,371158
Увеличение поджелудочной железы (ПЖ)	0,160521	0,997840	0,13423	0,715336	0,115960	0,884040
Снижение экзогенности ПЖ	0,161837	0,989725	0,64365	0,425457	0,109820	0,890180
Жидкостное образование (ЖО)	0,192064	0,788335	4,73178	0,0315601	0,726912	0,273088
Гидроперитонеум	0,172360	0,881247	4,8324	0,039741	0,715248	0,284752
Парез поперечной ободочной кишки (ПОК)	0,160292	0,999262	0,04576	0,831306	0,399332	0,600668
Отек малого сальника	0,175633	0,863745	4,53822	0,041931	0,692358	0,307642
Отек брыжейки ПОК	0,160790	0,996169	0,23845	0,627052	0,672016	0,327984
Мутный с фибрином	0,160432	0,998390	0,10001	0,752874	0,291260	0,708741
Серозный	0,160174	1,000000	0,00002	0,996258	0,289124	0,710876
Геморрагический выпот	0,170314	0,839125	5,05429	0,0216521	0,244516	0,755484
Исходный объем экссудата в брюшной полости	0,161370	0,992586	0,46310	0,498711	0,618530	0,381470
Бляшки стеатонекроза	0,160720	0,996599	0,21157	0,647151	0,709466	0,290534
Отек круглой связки печени	0,160176	0,999985	0,00095	0,975561	0,582621	0,417379
Напряженный желчный пузырь	0,161958	0,988987	0,69041	0,409215	0,580031	0,419969
Инфильтрат	0,160699	0,996735	0,20307	0,653823	0,845806	0,154194
Глюкоза	0,195409	0,819685	13,63880	0,000470	0,685233	0,314767
Креатинин	0,210375	0,761372	19,43195	0,000042	0,658096	0,341904
ЧДД	0,191554	0,836181	12,14660	0,000909	0,696328	0,303673
Систолическое АД	0,173408	0,923680	5,12278	0,027125	0,793414	0,206586
Эритроцит	0,162663	0,984701	0,96329	0,330174	0,469518	0,530482
Гемоглобин	0,178231	0,929393	6,15755	0,0166759	0,453762	0,546238
Балл по NRS	0,177134	0,904254	6,56479	0,012845	0,543146	0,456854

лапароскопических критериев диагностики.

**Материалы и методы**

В клинике кафедры общей хирургии Запорожского государственного медицинского университета на базе хирургических отделений Запорожской городской клинической больницы скорой и экстренной медицинской помощи за период с 2001 по 2008 год обследованы 113 больных ОП.

При поступлении больные распределены согласно международной классификации Атланты 1992 года.

- 1) легкий ОП – 8 (7,1%);
- 2) тяжелый ОП – 105 (92,9%);
- панкреонекроз – 64 (56,6%);

- неинфицированный – 22 (19,5%);
- инфицированный – 42 (37,1%);
- острая псевдокиста – 9 (8,0%);
- неинфицированная – 7 (6,2%);
- инфицированная – 2 (1,8%);
- панкреатический абсцесс – 22 (19,5%);
- острое жидкостное образование – 10 (8,8%).

Мужчин было 72, женщин – 41. Возраст пациентов колебался от 22 до 82 лет, в среднем – 50±1,42 года.

Для подтверждения диагноза ОП выполнялись общеклинические и специальные инструментальные методы обследования.

Ультразвуковая диагностика проводилась скане-

рами «Sonoline SL-1» фирмы Siemens (Германия), «Echocamera SSD-500» фирмы Aloka (Япония). Лапароскопия выполнялась лапароскопом системы Hopkins фирмы Storz (Германия).

Для математического моделирования прогноза исхода ОП использовали множественный линейный дискриминантный анализ Фишера, при проведении которого для отбора наиболее информативных признаков была выполнена процедура пошагового включения переменных. Рассчитывали значение Wilks' Lambda, оценивали полученную систему классификационных уравнений и адекватность полученной модели. Вероятность выживания при ОП в зависимости от значения независимых переменных определяли методом бинарной логистической регрессии. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

Для адекватного прогнозирования исхода ОП при составлении дифференциального алгоритма использовали множественный линейный дискриминантный анализ Фишера, при проведении которого для отбора наиболее информативных признаков была применена процедура пошагового включения переменных. Эти параметры оценены согласно комплексной клинической (включая субъективную интенсивность болевого синдрома согласно шкалы NRS), лабораторной и визуализационной инструментальной диагностики ОП и его осложнений с учетом распространенности и характера поражения ПЖ, состояния малого сальника и забрюшинной клетчатки, характера выпота и т.д. (табл. 1).

Наибольшей дискриминационной способностью обладали следующие признаки: возраст, уровень амилазы крови, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), наличие жидкостного образования (ЖО) или геморагического выпота, глюкоза плазмы, креатинин сыворотки, частота дыхательных движений (ЧДД), систолическое артериальное давление (АД), уровень гемоглобина, бальный показатель по цифровой оценочной шкале боли (NRS).

Далее проведен анализ с указанными выше показателями. Вероятность ошибки прогноза летального исхода у больных ОП составила 10% (увеличилась всего на 2,4%) по сравнению с анализом, проведенном с использованием всех ранее приведенных факторов (значение Wilks' Lambda составило 0,17;  $F=31,1$ ;  $P < 0,05$ ).

Таким образом, уменьшение количества используемых параметров не привело к снижению качества и значимости модели исхода заболевания, что свидетельствует о

хорошей дискриминации и корректности предложенного алгоритма.

Полученные данные дискриминантного анализа параметров, определяющих летальный исход при ОП представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Данные дискриминантного анализа факторов, влияющих на развитие летального исхода при ОП

Показатели	Летальный исход	Выздоровление
Возраст	0,217	0,186
Амилаза	0,021	-0,002
ЛИИ	0,112	-0,013
ЖО	129,199	115,562
Гидроперитонеум	64,26	51,24
Отек малого сальника	23,52	11,476
Геморагический выпот	20,042	9,369
Глюкоза	9,418	6,846
Креатинин	1,407	1,137
ЧДД	4,276	3,106
Систолическое АД	0,199	0,298
Гемоглобин	-0,044	0,004
Балл по NRS	6,608	4,976
Константа	-432,118	-346,612

Полученные данные дискриминантного анализа позволили получить следующую систему классификационных уравнений (в случае качественных дихотомических переменных (ЖО (ПК, ПА, ОЖО), гидроперитонеум, отек малого сальника, геморагический выпот) считать 1-наличие, 0- отсутствие):

$$Q_1 = 0,127 \times \text{Возраст} + 0,021 \times \text{Амилаза} + 0,112 \times \text{ЛИИ} + 129,2 \times \text{ЖО} + 64,26 \times \text{Гидроперитонеум} + 23,52 \times \text{Отек малого сальника} + 20,04 \times \text{Геморагический выпот} + 9,42 \times \text{Глюкоза} + 1,41 \times \text{Креатинин} + 4,28 \times \text{ЧДД} + 0,2 \times \text{АД сист.} - 0,044 \text{Hb} + 6,61 \times \text{NRS} - 432,12$$

$$Q_2 = 0,19 \times \text{Возраст} - 0,002 \times \text{Амилаза} - 0,013 \times \text{ЛИИ} + 115,56 \times \text{ЖО} + 51,24 \times \text{Гидроперитонеум} + 11,48 \times \text{Отек малого сальника} + 9,37 \times \text{Геморагический выпот} + 6,85 \times \text{Глюкоза} + 1,137 \times \text{Креатинин} + 3,1 \times \text{ЧДД} + 0,3 \times \text{АД сист.} - 0,04 \text{Hb} + 4,98 \times \text{NRS} - 346,61$$
, где

$Q_1$  – летальный исход;

$Q_2$  – выздоровление (с осложнениями или без).

Интерпретация результатов: прогноз пациента будет относиться к тому классу, для которого классифицированное значение уравнения в сравнении с другим будет выше, что позволит констатировать риск развития летального исхода.

Для определения именно вероятности выживания больного непосредственно при поступлении в стационар на основании первичных рутинных данных без прове-

дения ряда дополнительных, в том числе и визуализационных методов исследования, изучали зависимость дихотомической переменной (наличие/отсутствие смерти) от независимых, в качестве которых рассматривали первичные клинические данные (признаки шокового состояния). Для построения уравнения вероятности наступления события (летальный исход), использовали метод бинарной логистической регрессии.

Полученные данные оценки универсальных критериев коэффициентов модели ( $\chi^2=79,8$  при уровне значимости  $P<0,05$ ) свидетельствуют об адекватности построенной модели бинарной логистической регрессии.

Качество приближения регрессионной модели достаточно для достоверного прогноза, причем полученная модель описывает более 90% всей дисперсии признака.

Таблица 3

Сводная таблица модели

-2 Log Правдоподобие	R квадрат Кокса и Снелла	R квадрат Нэйджелкерка
25,71142	0,506418	0,834483

Сводная таблица модели также показывает адекватность полученной модели (табл. 3).

Таблица 4

Классификационная таблица предсказанных и наблюдаемых исходов

Фактически	Прогнозируемый исход		Процент корректных
	Смерть	Выживание	
Смерть	17	3	85,0%
Выживание	0	93	100%
Общий процент			97,3%

Классификационная таблица предсказанных и наблюдаемых исходов показана в таблице 4.

Таким образом, анализируя данные представленной выше таблицы, чувствительность предлагаемого метода составила 97,3%, что является высоким показателем.

Далее проведено построение уравнения и определение коэффициентов регрессии (табл. 5)

Таким образом, вероятность выжить на протяжении последующих 3 месяцев рассчитывается по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где  $z = 13,14 - 0,004 \times B - 0,87 \times \text{ЧДД} + 0,14 \times \text{АДс} - 1,52 \times \text{NRS}$ , где B – возраст пациента, и e – арифметическая константа (основание натурального логарифма, трансцендентное число, 2,718).

Для дополнительной проверки адекватности полученного алгоритма прогноза исхода ОП в рамках математического моделирования, ретроспективно проанализирована случайная выборка из 38 человек (летальный исход зарегистрирован у 6). Полученные данные показали высокие шансы умереть у 5 пациентов. Это позволяет отметить, что прогностическая значимость разработанного метода в отношении оценки исхода ОП составляет 83,3%.

**Выводы**

1. Проведенный дискриминантный анализ позволил выделить факторы, влияющие на клиническое течение ОП и детерминирующие развитие летального исхода при ОП.

2. На основании клинических, лабораторных, лапароскопических, сонографических критериев диагностики построена математическая модель прогноза исхода ОП, общая доля правильных заключений которой составляет 83,3 %.

3. Предложена формула расчета вероятности выжить на протяжении последующих 3 месяцев методом бинарной логистической регрессии.

**Литература**

1. Алгоритм обследования и лечения больных острым панкреатитом / [Г. С. Рыбаков, М. Д. Дибиров, Б. С. Брискин и др.] // Хирургия. – 2008. – № 4. – С. 20-26.
2. Рязанов Д. Ю. Диагностика та хірургічне лікування панкреатиту на етапах розвитку його ускладнень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.03 / Д. Ю. Рязанов. — Запоріжжя, 2006. — 36 с.
3. Тамм Т. И. Выбор сроков и объема оперативного вмешательства у больных острым панкреатитом / Т. И. Тамм, В. В. Непомнящий // Харк. хірургічна школа. – 2005. – № 2.1. – С. 68-70.

Таблица 5

Переменные в уравнении

	В	Стд. ошибка		Коэф. Вальда	Число степеней свободы	р	Exp(B)		95,0% Доверительный интервал для EXP(B)	
		Нижняя	Верхняя				Нижняя	Верхняя	Нижняя	Верхняя
Шаг 1	возраст	-0,0041	0,041828	0,0096	1	0,92195	0,99591	0,917521	1,080997	
	ЧДД	-0,86781	0,309723	7,8505	1	0,00508	0,419872	0,228813	0,770466	
	АДсист.	0,141156	0,048862	8,34562	1	0,00386	1,151605	1,046434	1,267345	
	NRS	-1,52035	0,573557	7,02646	1	0,00803	0,218635	0,071041	0,67287	
	Константа	13,13521	7,610114	2,97914	1	0,08434	506463,3			

4. Хомяк І. В. Хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту. Сучасний стан проблеми / І. В. Хомяк // Клініч. хірургія. – 2009. – № 3. – С. 57-59.
5. A prospective multicentre survey on the treatment of acute pancreatitis in Italy / R. Pezzilli, G. Uomo, A. Gabbrielli [et al.] // Dig Liver Dis. – 2007. – Vol. 39, № 9. – P. 838-846.
6. Hospital admission for acute pancreatitis in the Irish population, 1997 2004: could the increase be due to an increase in alcohol-related pancreatitis? / A. O'Farrell, S. Allwright, D. Toomey [et al.] // J Public Health (Oxf). – 2007. – Vol. 29, № 4. – P. 398-404.
7. Management and outcome of severe acute pancreatitis / P.Navichareern, W. Wesarachawit, S. Sriussadaporn [et al.] // J Med Assoc Thai. – 2006. – Vol. 89, № 3. – P. 25-32.
8. Muddana V. Current management and novel insights in acute pancreatitis / V. Muddana, D. C. Whitcomb, G. I. Parachristou // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 435-444.
9. Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing Pancreatitis / R. Mofidi, A.C. Lee, K.K. Madhavan [et al.] // World J Surg. – 2007. – Vol. 31, N 10. – P. 2002-2007.
10. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients / Y Bai, Y Liu, L Jia [et al.] // Pancreas. – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 232-237.

**Сведения об авторах:**

Сырбу И.Ф., д. мед. н. профессор кафедры общей хирургии и ухода за больными ЗГМУ.

Новохатний П.В., врач-эндоскопист городской клинической больницы экстренной и скорой медицинской помощи г. Запорожья.

**Адрес для переписки:**

Новохатний Павел Валериевич, городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи, г. Запорожье, ул. Победы, 80, тел. 279-71-72.