

На правах рукописи

Жмудяк Александра Леонидовна



**КОМПЬЮТЕРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЕРОЯТНОСТНЫМИ
МЕТОДАМИ И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ МЕХАНИЧЕСКОЙ И ПАРЕНХИМАТОЗНОЙ ЖЕЛТУХ**

05.13.18 – математическое моделирование, численные методы
и комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Барнаул – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова» и ГОУ ВПО «Алтайский государственный университет»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Устинов Геннадий Георгиевич

Официальные оппоненты: доктор технических наук
Титаренко Юрий Иванович

доктор физико-математических наук, профессор
Шайдук Александр Михайлович

Ведущее предприятие: Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН
(г. Новосибирск)

Защита диссертации состоится 25 декабря 2008 г. в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.005.04 при ГОУ ВПО «Алтайский государственный университет», по адресу 656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Алтайский государственный университет» по адресу 656049, г. Барнаул, пр. Ленина 61.

Автореферат разослан «24» ноября 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор физико-математических наук, профессор



Безносюк С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Диагностика вероятностными методами опирается на работы С.А. Айвазяна, Н. Бейли, С.А. Гаспаряна, Е.В. Гублера, А.А. Генкина, А.Н. Горбань, Ю.И. Журавлева, Н.Г. Загоруйко, Л. Ластед, В.П. Леонова, В.С. Переверзева-Орлова, М.Б. Славина, J.H. Van Vennel, E.T. Lee и других ученых. В настоящее время диагностика развивается как одно из направлений Data mining. Наибольшее распространение получают методы нейронных сетей, быстро развиваются предложенные J. Perl байесовские сети.

Несмотря на обширные исследования в области математических методов диагностики, диагностические программы еще недостаточно совершенны. Это является одной из причин их крайне редкого использования в больницах и поликлиниках. Для создания более совершенных программ необходимо ставить и решать теоретические вопросы диагностики, развивать методики диагностики численными методами и приобретать практический опыт диагностики конкретных заболеваний.

В диссертации численные методы использованы для дифференциальной диагностики механической и паренхиматозной желтух. Приведем причины актуальности этой диагностической задачи. Паренхиматозная желтуха обусловлена вирусными и иными заболеваниями печёночной клетки, которые лечатся терапевтически. Механическая желтуха является следствием перекрытия желчных путей, например, камнями или опухолью и всегда предполагает необходимость срочного хирургического лечения. Схожие проявления совершенно разных по природе и тактике лечения заболеваний приводят к частым диагностическим ошибкам с тяжелыми последствиями.

Цель работы – развитие методик диагностики вероятностными методами – достигается постановкой и решением теоретических и практических задач.

Среди **теоретических задач**: совмещение медицинского и математического подходов к диагностике, использование многомерных распределений, диагностика при взаимозависимых симптомах и анализах, диагностика с учетом многократно определенных диагностических признаков, создание имитационных моделей болезней.

В **практические задачи** входит реализация разработанных методов и алгоритмов, включающих учет маркеров вирусных гепатитов, в виде программного комплекса, и его использование в медицинских учреждениях для дифференциальной диагностики желтух.

Научная новизна. Поставлены и решены задачи: совмещения медицинского и математического подходов к диагностике; диагностики с учетом многократно

определенных диагностических признаков; использования вероятностных методов при диагностике с помощью нейронных сетей и др.

Предложены и исследованы: новый критерий эффективности диагностики, проведенной расчетными методами; использование многомерных распределений при диагностике; метод диагностики, состоящий в подборе условных вероятностей (взаимозависимостей) диагностических признаков; оценка влияния на расчетную вероятность болезни каждого диагностического признака *в присутствии других признаков*; для проверки эффективности создаваемых методик диагностики предложены имитационные модели болезней с заданным изменением диагностических признаков во времени.

Проработана оценка надежности и устойчивости поставленного расчетом диагноза.

Разработана методика использования для диагностики маркеров вирусных гепатитов с учетом их динамики и соответствия стадиям болезни.

Автор защищает:

1. Результаты комплексного исследования научной проблемы улучшения диагностики численными методами, включающие рассмотрение диагностики на основе многомерных распределений как точной, а остальных методов как приближенных и, в связи с этим, целесообразность развития методов формирования многомерных распределений по ограниченным данным, а также рациональность использования многомерных распределений как наиболее органичного пути учета взаимозависимости диагностических признаков.

2. Обоснование, разработку, реализацию и тестирование новых методов и алгоритмов:

– включения медицинских знаний в диагностику заболеваний вероятностными методами;

– оценки эффективности диагностики вероятностными методами;

– использования для диагностики многократно определенных диагностических признаков;

– определения надежности и устойчивости полученной расчетом вероятности болезни и др.

3. Разработку имитационных моделей болезней с задаваемыми: числом, взаимозависимостью, динамикой и другими характеристиками диагностических признаков.

4. Реализацию разработанных методов и алгоритмов, включающих учет маркеров вирусных гепатитов, в виде программного комплекса, и его использование в медицинских учреждениях для дифференциальной диагностики желтух.

Практическая ценность работы. Отработаны методики формирования по базе данных распределений диагностических признаков, включая многомерные распределения. Документально подтверждена полезность использования для диагностики программного комплекса, внедрённого в четырёх больницах Алтайского края и Алтайском государственном медицинском университете.

Достоверность теоретических результатов математически обоснована, достоверность практических результатов подтверждена тем, что тестирование комплекса программ проводилось на достаточно большой выборке диагностических признаков и диагнозов, взятых из 571 истории болезней.

Публикации и апробация работы. Материалы и результаты исследований докладывались и обсуждались на восьми конференциях: Городская научно-практическая конференция молодых ученых «Молодежь – Барнаулу», Барнаул, 2003г.; Региональная конференция (с участием иностранных ученых) «Вероятностные идеи в науке и философии», Новосибирск, 2003г.; IX Всероссийский слет студентов, аспирантов и молодых ученых – лауреатов конкурса Министерства образования и науки РФ и Государственного фонда содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере «Ползуновские гранты», Барнаул, 2004г.; IV Всесибирский конгресс женщин-математиков (в день рождения Софьи Васильевны Ковалевской), Красноярск, 2006г.; Конкурсы инновационных проектов аспирантов и студентов, Барнаул, 2005 и 2006 гг.; Региональная научно-практическая конференция «МОНА», Барнаул, 2007г.; Вторая международная научно-практическая конференция ВИС-2007, Барнаул, 2007г.

По результатам исследований опубликовано 14 основных работ, среди которых монография [8] и статья в издании из перечня ВАК России [9].

Использование результатов работы подтверждено пятью актами внедрения.

Структура и объем работы. Диссертация, изложенная на 204 страницах, состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложения, включает 48 рисунков и 32 таблицы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе после анализа существующих численных методов диагностики обоснована актуальность их применения для дифференциальной диагностики механической и паренхиматозной желтух, сделан обзор медицинских методов диагностики и диагностических признаков, на которых указанная диагностика базируется; обоснованы цель и задачи исследования.

Во второй главе выполнены теоретические разработки, реферат которых приведен ниже.

Использование медицинских знаний в вероятностных подходах к диагностике, многомерные распределения. Методы, базирующиеся на математике и статистике (и не использующие экспертных оценок), в частности, методы: Байеса, дискриминантного анализа, деревьев классификации, нейронных сетей – не учитывают знания врача о функционировании организма, взаимосвязи процессов и диагностических признаков. (Часто встречающиеся в настоящем тексте слова «диагностические признаки» будем записывать аббревиатурой «ДП». Под ДП понимаются симптомы заболевания, клинические анализы, данные инструментальных обследований пациента, а также его пол и возраст.)

В качестве одного из путей включения медицинских знаний в чисто математический подход в настоящей работе предлагается использовать эти знания для уточнения и дополнения статистики, определенной по собранной базе данных. Имеющиеся распределения ДП всегда получены (построены) по ограниченным выборкам. Медицинские знания позволяют эти распределения уточнить и дополнить. Таким уточнением и дополнением статистики в математический подход включаются знания врача о физиологии и патофизиологии, течении болезни, воздействии лекарств и т.п.

Расчет вероятностей болезней обычно проводится по одномерным распределениям ДП. Переход к многомерным распределениям снял бы многие проблемы. Но сбор данных, достаточных для построения многомерных распределений, в большинстве случаев непосилен. Вместе с тем, используя доступную статистику, в ряде случаев можно по одномерным распределениям «построить» многомерные распределения за счет медицинских знаний – вследствие понимания взаимосвязи симптомов и анализов.

Поясним важность перехода к многомерным распределениям. Такой переход важен, как минимум, для диагностики с расчетом вероятностей болезней по формуле Байеса. Диагностические признаки заболевания взаимосвязаны. Но выявить эти зависимости, опираясь на статистику, трудно, в основном, из-за того, что нужен огромный объем статистических данных. Поэтому распространено грубое приближение: при расчетах по формуле Байеса ДП болезни считаются независимыми, хотя в общем случае в едином организме независимость признаков исключена.

Многомерное распределение органически содержит в себе взаимосвязь признаков заболевания, поэтому построение таких распределений избавляет от необходимости искусственного учета взаимосвязности признаков.

Предельный случай – многомерное распределение всех признаков заболевания $g_j(a_1, a_2, a_3, \dots, a_m)$, где j – номер болезни, a_i ($i = 1, 2, 3, \dots, m$) – признак заболевания. Если бы такое распределение удалось построить, то отпала бы необходимость в расчете вероятности болезни по формуле Байеса. Действительно, определив у больного конкретные величины признаков a_i : $a_1 = a_{o1}$, $a_2 = a_{o2}$ и т.п., сразу (по зависимости $g_j(a_1, a_2, a_3, \dots, a_m)$) получаем плотность вероятности g_j . Сравнение g_j у распознаваемых болезней $j = 1, 2, 3, \dots, n$ является информацией для вывода о диагнозе.

Вообще, в области статистического подхода точную диагностику дает работа с многомерной функцией распределения. С этих позиций следует рассматривать приближенные практические методы, необходимость которых обусловлена ограниченностью реальной базы данных. Данный вывод позволяет увидеть, что классическая формула Байеса суть приближенная или относящаяся к частному случаю оценка вероятности, а также указывает стратегическое направление разработки новых статистических методов. Это методы формирования наиболее представительных многомерных распределений по ограниченному статистическим и информационным данным.

Использование формулы Байеса. Вероятности болезней рассчитываются по формуле Байеса

$$p_j = \frac{\pi_j \prod_i q_{ij}(a_{oi})}{\sum_k \pi_k \prod_i q_{ik}(a_{oi})}, \quad (1)$$

в которой: p_j – вероятность того, что пациент страдает j -й болезнью; π_j – доля больных болезнью j среди больных диагностируемыми болезнями; $q_{ij}(a_{oi})$ – значение плотности распределения вероятностей i -го ДП при его величине – a_{oi} и j -й болезни, т.е. плотность распределения вероятностей непрерывно распределенного ДП – «*непрерывного ДП*» (или вероятность ДП, принимающего только дискретные значения – «*дискретного ДП*»).

\prod_i – произведение плотностей вероятностей и вероятностей всех ДП диагностируемой болезни. Знаменатель представляет собой вычисление для каждой из болезней произведений, записанных в числителе, и их суммирование.

Оценка результатов расчетов вероятностей болезней. При диагностике пациента по формуле (1) рассчитываются вероятности болезней (их сумма равна единице). Если одна из полученных вероятностей болезней не ниже вероятностей других, а также превышает «уровень надежности диагноза», то считаем, что пациент болен этой болезнью. Уровень надежности был установлен равным 90%. При такой оценке результатов диагностики мы переводим часть неправильно поставленных диагнозов в область неопределенных ответов. Например, когда вероятность неправильного диагноза велика, но ниже уровня надежности, диагноз полагается неопределенным. В то же время некоторое количество правильных диагнозов с вероятностью действительной болезни менее 90% переходят в область неопределенных.

В диссертации разработана методика математически обоснованного выбора величины уровня надежности. Основой расчета являются плотности распределений истинных диагнозов в функции математически рассчитанных вероятностей как механической, так и паренхиматозной желтух.

Минимаксный подход, т.е. минимизация максимальной из ошибок первого и второго рода, приводит к уровню надежности 0,5, что тривиально и практического значения не имеет.

Чтобы приблизить решение к реальности учтём последствия ошибок, состоящих в том, что вместо одной из желтух диагностирована другая. Введём границы левосторонней и правосторонней критических областей, соответственно z_l и z_r , причём $0 < z_l < z_r < 1$, и будем использовать вектор $\bar{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, где x_i – количественное выражение i -го ДП, а также $P(\bar{x})$ расчетную вероятность механической желтухи. Когда вероятность болезни находится в промежутке $[z_l, z_r]$, используем оценку ошибок врачебной диагностики, а математически поставленный диагноз считаем неопределённым.

В качестве меры последствий ошибок выберем (ΔV) сокращение качества и количества оставшейся у пациента жизни. Оценка последствий погрешностей диагностики:

$$W(z_l, z_r) = \sum_{j=1}^2 M_j \Delta V_j, \quad (2)$$

где M_j – общая ошибка, $M_j = B_j + C_j$. B_j – вероятность ошибок, состоящих в том, что вместо верного диагноза поставлен неверный диагноз; C_j – вероятность ошибки, обусловленной медицинской диагностикой.

Методами оптимизации (минимизирующими W) находятся критические области (для данного больного). Если $z_l \leq P(\bar{x}) \leq z_r$, диагноз считается неопределённым. Если $P(\bar{x}) > z_r$, диагностируется механическая желтуха. Если $P(\bar{x}) < z_l$, диагностируется паренхиматозная желтуха.

Когда вероятность болезни удовлетворяет условию надёжности, необходимо удостовериться, что полученная высокая вероятность диагноза неслучайна. В связи с последним предложено выполнять многократные расчёты вероятности болезни. В многократных расчётах величины ДП генерируются случайным образом в пределах погрешности определения непрерывных ДП, погрешности относительных частот дискретных ДП.

В результате расчётов получается распределение относительных частот вероятностей болезни. По этому распределению рассчитывается вероятность превышения уровня надёжности, которая (вероятность) и считается устойчивостью диагноза, мерой его неслучайности.

Для того чтобы единообразно оценивать эффективность диагностики как малых, так и больших групп пациентов был предложен «коэффициент эффективности» диагностики (CE). CE диагностики одного пациента – это найденная расчетом величина вероятности той болезни, которой он на самом деле страдает. CE группы пациентов – это среднеарифметическое «коэффициентов эффективности» диагностики каждого пациента, определенное как

$$CE = \frac{1}{G} \sum_k P_{jtr(k)} \cdot \quad (3)$$

В этой формуле $jtr(k)$ – номер болезни, которой каждый пациент действительно болен; $P_{jtr(k)}$ – вероятность (расчетная) этой (действительной) болезни для k -го больного; G – число больных в группе.

CE оценивает качество диагностики при любых результатах диагностики, включая случаи неопределенного диагноза, и, в отличие от известных методов, применим для оценки качества диагностики *любого* числа пациентов. На рисунке 1 приведены CE и обычная оценка качества диагностики процентом верных диагнозов.

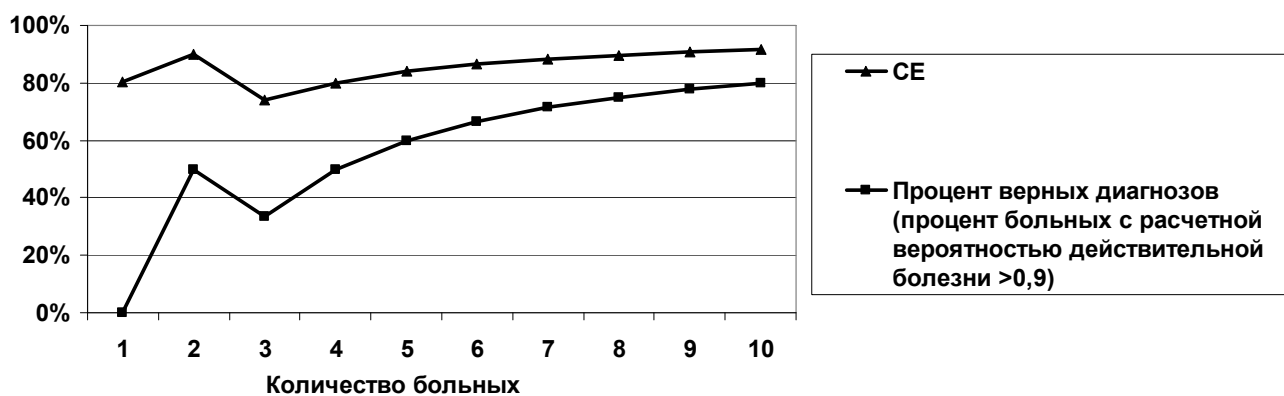


Рисунок 1 – Сравнение двух оценок качества диагностики

Эти оценки применены к диагностике 10 больных (диагностика по ДП, определённым только в первый день болезни). Видно, что *SE* дает более объективную и устойчивую оценку качества диагностики: при количестве больных меньше десяти (одном, двух, трех ...) эта оценка сравнима с оценкой по результатам диагностики 10 больных, чего нельзя сказать про обычную оценку.

Расчетные вероятности болезней зависят от всех ДП, и полезно выяснить, как на расчетную вероятность каждой болезни повлиял каждый ДП, какой вклад в повышение или уменьшение вероятности болезни он внес. Среди предложенных в диссертации оценок наиболее объективна оценка роли *i*-го ДП в присутствии остальных диагностических признаков. Данную оценку приведем для случая двух болезней с неравными вероятностями.

Оценка базируется на разности вероятностей болезни $D_i = p_{jtr} - p_{jtr}^{i-}$. Индекс *jtr* указывает, что расчетная вероятность относится к наиболее вероятной болезни (диагнозу). Величина p_{jtr} определена по всем ДП, а p_{jtr}^{i-} – без использования *i*-го ДП. Для наглядности разности вероятностей болезни, определенных по всем ДП и без *i*-го ДП, должны быть отнормированы. Нормирование можно осуществить, например, делением на среднее значение абсолютных величин D_i , отражающее среднее изменение вероятности болезни-диагноза при исключении одного ДП.

Предлагаемая оценка осуществляется по алгоритму, приведенному на рисунке 2.

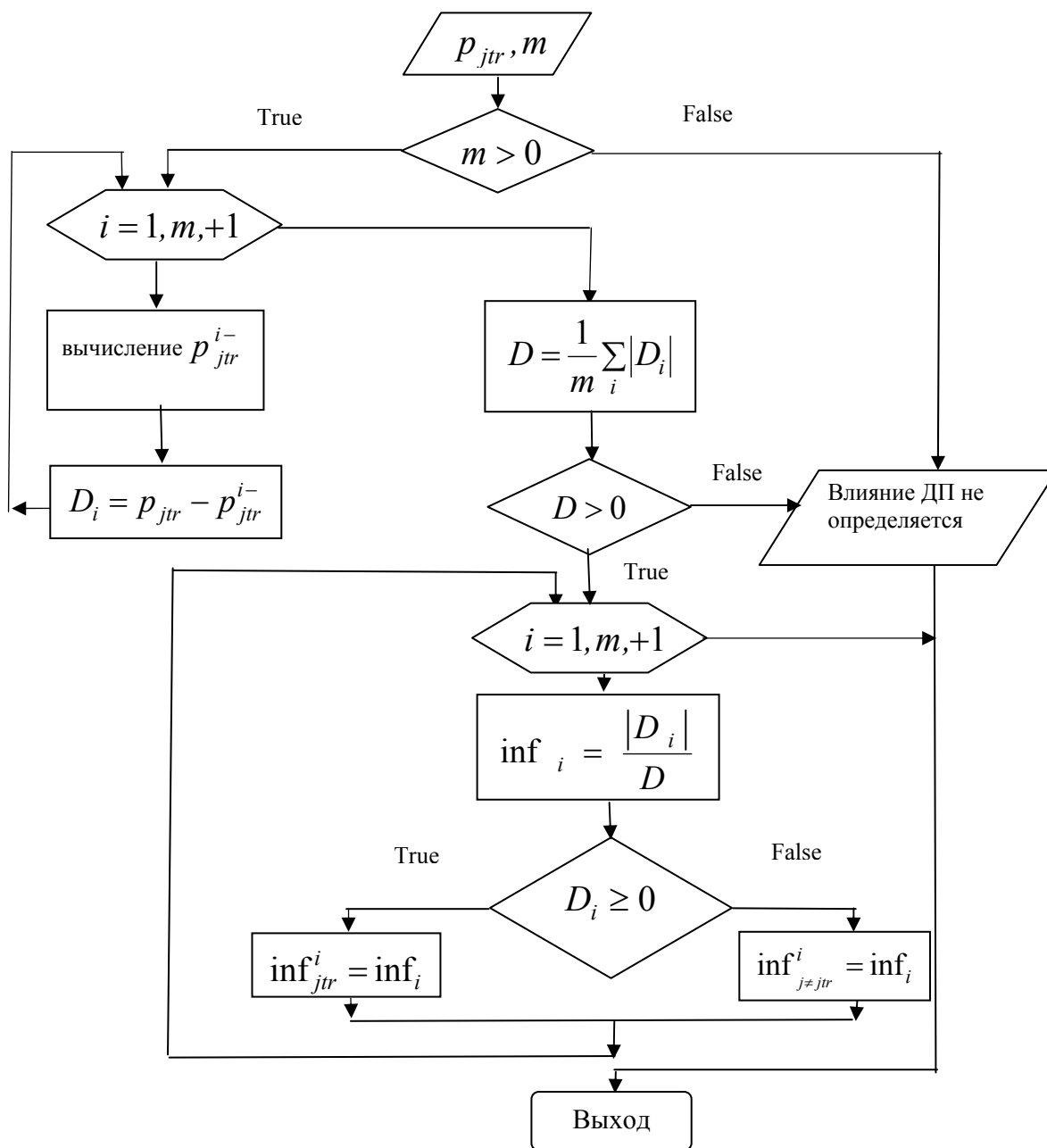


Рисунок 2 – Алгоритм оценки роли i -го ДП

Здесь inf_{jtr}^i и $\text{inf}_{j \neq jtr}^i$ оценки влияния i -го ДП на вероятность соответственно наиболее вероятной болезни (диагноза) и «альтернативной» (не самой вероятной) болезни. В целях удобства для каждой болезни указывается влияние только тех ДП, которые повышают вероятность данной болезни. Влияние остальных ДП (снижающих вероятность данной болезни и повышающих вероятность «альтернативной» болезни) указываются вместе с вероятностью «альтернативной» болезни.

Имитационные модели болезней. При разработке методов диагностики возник ряд теоретических задач, для решения которых были созданы

математические и компьютерные модели, имитирующие поведение диагностических признаков во время заболеваний. Моделирование случайного появления ДП в последующие дни использует значение ДП в предыдущие дни и тренд ДП. Ослабление связи с величинами ДП в предыдущие дни моделируется увеличением со временем средних квадратических отклонений от траекторий, выходящих из величин ДП в предыдущие дни. На имитационных болезнях можно: выявить влияние на диагностику различных факторов, так сказать, в чистом виде; тестировать разрабатываемые методы диагностики и др. При использовании имитационных болезней нет ограничений на число: болезней, ДП, больных в базе данных; нет ошибок сбора данных и т.п. Благодаря этому имитационные модели болезней являются ценным «инструментом» исследований.

В третьей главе рассмотрены: база данных, статистическая обработка, исследования взаимозависимости и методики формирования распределений диагностических признаков.

База данных. Выдвигаемые теоретические положения исследовались на примере диагностики механической и паренхиматозной желтух.

Из архива Алтайского краевого гепатологического центра были взяты истории болезней пациентов, у которых наблюдалась механическая желтуха или паренхиматозная желтуха различного происхождения (вирусные гепатиты А, В, С, В+С и др.) У каждого пациента выписывались ДП во все дни болезни. Если в какой-либо день соответствующие обследования не проводились, то у пациента часть или все ДП в этот день отсутствуют.

Диагностика проводилась на основе тридцати шести ДП (включая возраст, пол и маркеры вирусных гепатитов) с первого до последнего дня пребывания в больнице.

В расчетах используются как вероятности распределений дискретных, так и плотности распределений непрерывных ДП.

На рисунке 3 приведены одномерные гистограммы непрямого билирубина.

Для диагностики на основе многомерных распределений формировались двух- и трёхмерные распределения. На рисунке 4 приведена гистограмма двумерного признака «билирубин прямой» – «билирубин непрямой» для паренхиматозной желтухи.

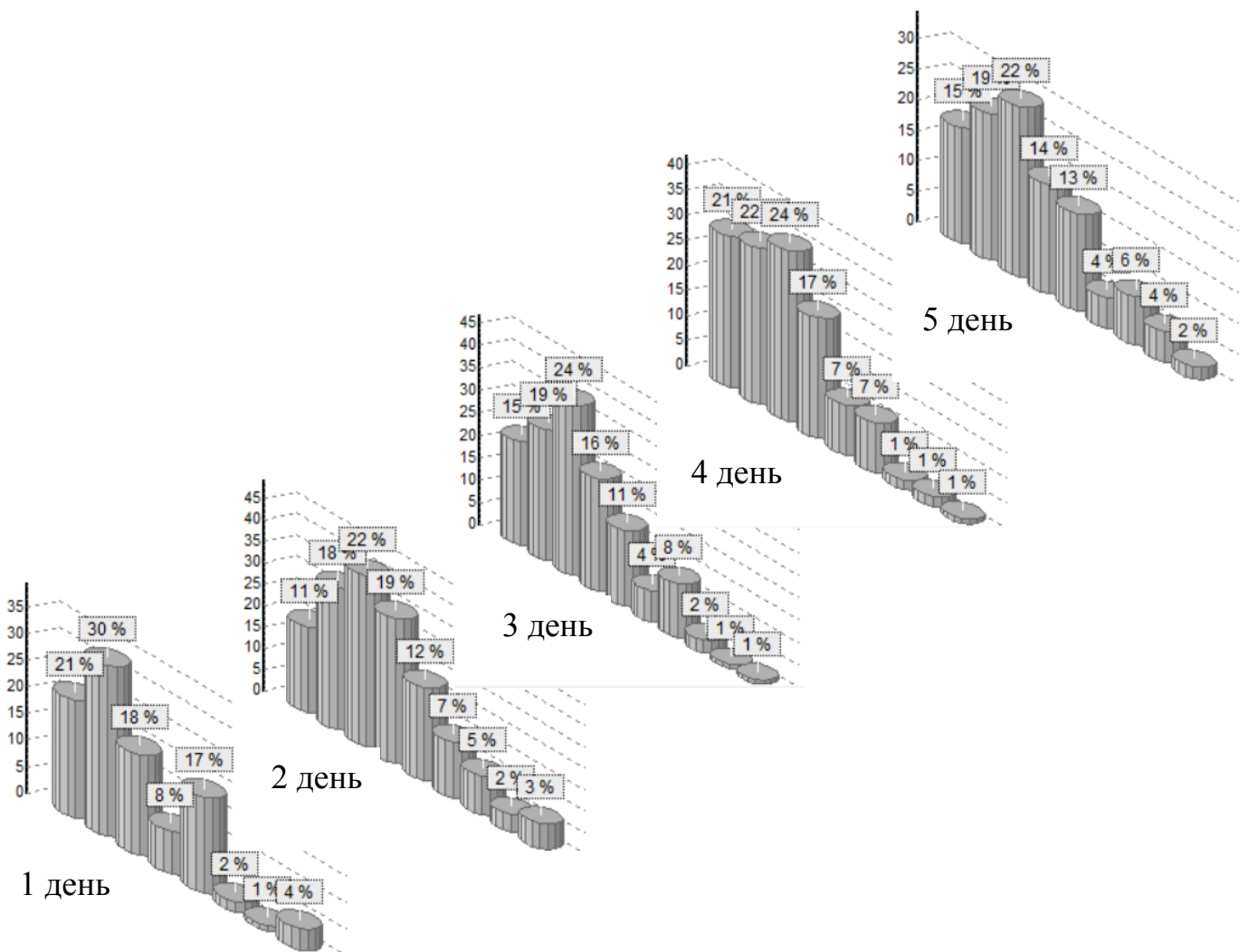


Рисунок 3 – Гистограммы диагностического признака «билирубин непрямой» при паренхиматозной желтухе в разные дни заболевания

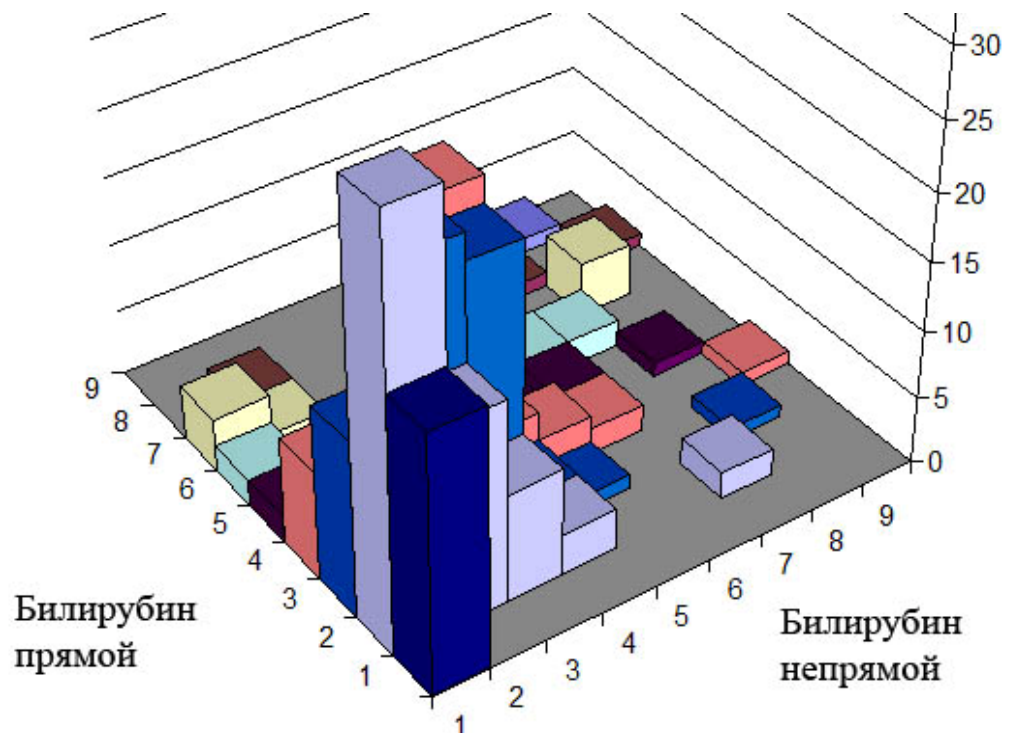


Рисунок 4 – Пример двумерной гистограммы двух взаимозависимых ДП

Многомерные ДП в настоящей работе формируются с целью избежать учета взаимозависимости ДП приближенными методами. Поэтому ясно, что не стоит объединять в многомерный ДП независимые признаки и можно обойтись без объединения сильно зависимых ДП. (Вопрос о принципах выбора ДП для их объединения в многомерные признаки поставлен, но пока остается открытым.) Методами математической статистики в диссертации исследованы степени зависимости между различными ДП. В частности, исследована зависимость между ДП, определенным в первый день болезни, и этим же ДП, определенным в последующие дни болезни.

На рисунке 5 приведены зависимости ДП в различные дни заболевания от ДП в день поступления пациента в больницу.

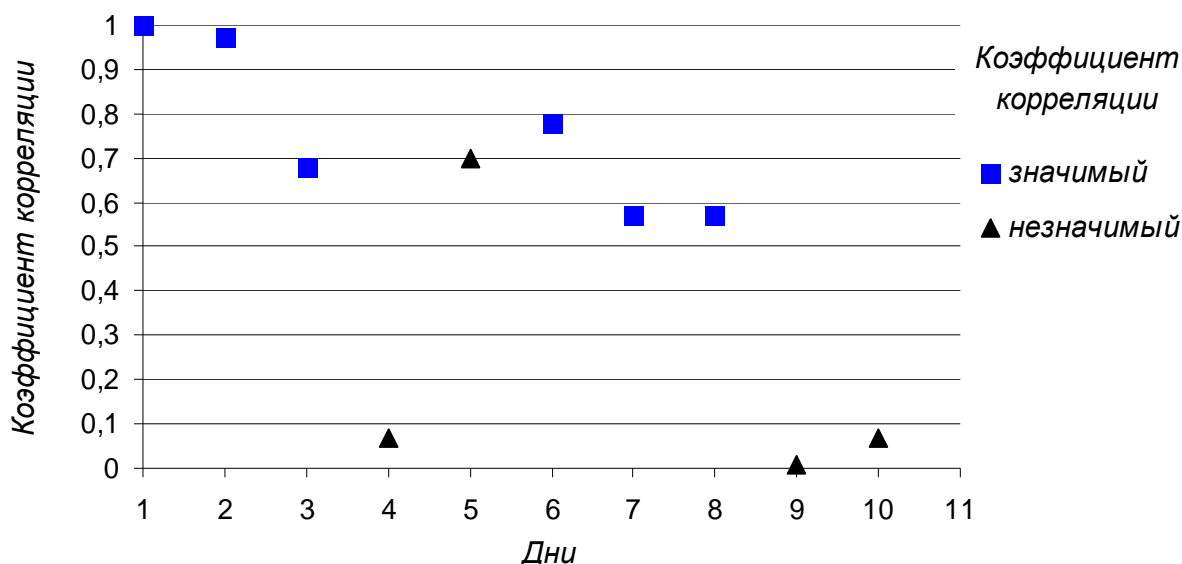


Рисунок 5 – Точечная диаграмма корреляции значений признаков «билирубин прямой в n-й день» и «билирубин прямой в 1-й день» при паренхиматозной желтухе

На диаграмме (рисунок 5) признак «билирубин прямой во 2-й день» сильно зависит от признака «билирубин прямой в 1-й день», коэффициент корреляции равен 0,97. Зависимость признаков в последующие дни уже не столь велика.

В четвертой главе приведена схема диагностики на основе маркеров вирусных гепатитов.

Среди ДП 19 маркеров вирусных гепатитов. Маркеры вирусов – частицы, обнаруживаемые в крови и клетках печени пациента, характерные для заболевания вирусным гепатитом (вирусные антигены, ДНК и РНК вирусов, вырабатываемые организмом антитела). Необходимость анализа комбинации маркеров обосновывается хотя бы следующими примерами. Маркер HBsAg

определяется не только в острой и хронической стадии гепатита В, но и у практически здоровых людей – носителей этого антигена. По оценке вирусологов, в мире около 400 миллионов людей являются «носителями» HBsAg. Антитела Anti-HBcAg IgG могут свидетельствовать как об остром вирусном гепатите В, так и о когда-либо ранее перенесенном гепатите В и т.п. Информация о маркерах взята из работ Harrison's principles of Internal Medicine, А.И. Хазанова, Н.Н. Филипповой и М.В. Комаровой, А.Д. Аммосова, А.Г. Рахмановой с соавторами, Jeanne Marrazzo and David H. Spach, М.С. Балояна и М.И. Михайлова. По собранным и взятым из литературы статистическим данным определены вероятности комбинаций положительных и отрицательных значений маркеров как при механической и паренхиматозной желтухах, так и при гепатитах А, В и С.

Следование медицинским таблицам диагностических значений маркеров затрудняет описание всех возможных их сочетаний. Поэтому проработана методика описания динамики маркеров во взаимосвязи со стадиями болезни. Пример динамики маркеров гепатита В на фоне стадий болезни¹ схематически изображён на рисунке 6.

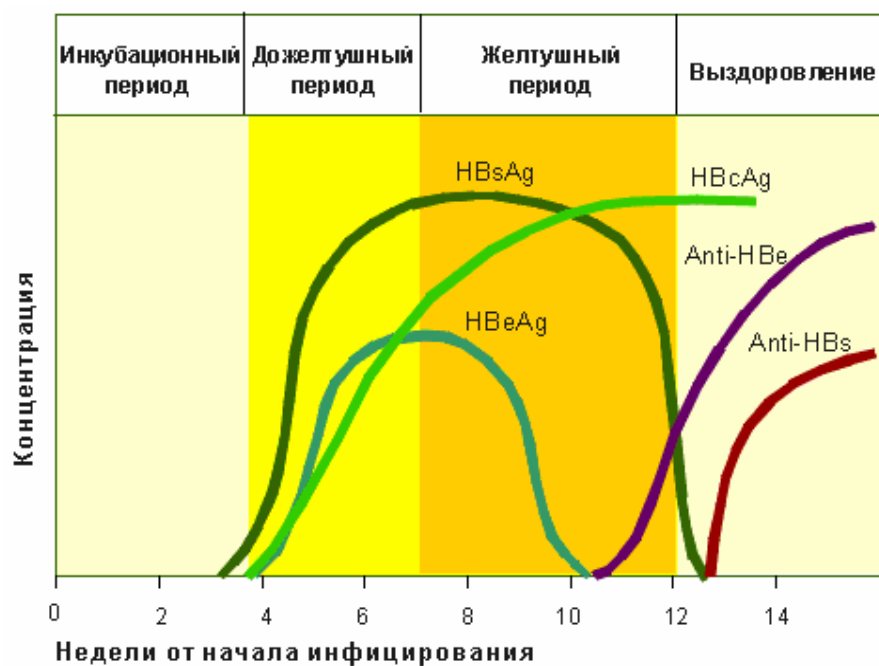


Рисунок 6 – Маркеры и стадии заболевания

Изменение концентраций маркеров на схеме относится к одной форме гепатита – к острому вирусному гепатиту В, вызванному немутантной формой вируса, и обычному течению болезни.

¹ из статьи Н.Н. Филипповой и М.В. Комаровой: «Вирусные гепатиты [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.labdiagn.h1.ru/hepatit.shtml»

На схеме нет развития ДНК вируса гепатита В, нет маркеров Anti-HBc IgM и Anti-HBc IgG, но их динамика учтена по той же статье и другой литературе. Сочетание положительных и отрицательных маркеров, определенных у больного, в программе сравнивается с динамикой маркеров. Это, в зависимости от ситуации, является основанием для диагноза «острый вирусный гепатит В» или для расчета вероятности этого диагноза или для расчета вероятностей механической и паренхиматозной желтух.

В пятой главе рассмотрен учет динамики заболеваний при Байесовском подходе.

Простой смысл формулы Байеса (1): вероятность при болезни j наблюдать у больного ДП $i = 1, 2, 3, \dots, m$ вместе, отнесенная к сумме таких вероятностей у всех диагностируемых болезней (у полной группы болезней). Формула (1) выписана для независимых ДП. Пусть в формулу входят два взаимозависимых признака, тогда вместо вероятности второго ДП нужно указать условную вероятность второго ДП относительно первого².

Если два ДП абсолютно зависимы, условная вероятность равна единице, и нужно указывать только вероятность первого ДП.

Отсюда следует, что не изменяющиеся в какой-либо период ДП, например, камни в желчном протоке нужно (в этот период) вводить в формулу Байеса один раз, независимо от того, сколько раз его определяли (наблюдали) и в какие дни это было.

Для двух изменяющихся ДП в грубом приближении второй признак можно «округлить» или до «сильно зависимого», или «независимого». Например, на рисунке 5 ДП «билирубин прямой во 2-й день» можно «округлить» до абсолютно зависимого от признака «билирубин прямой в 1-й день». ДП «билирубин прямой в 4-й день» можно считать независимым от признака «билирубин прямой в 1-й день». Сильно зависимые ДП рационально усреднять в один признак.

В настоящей работе для признака, измеренного (определенного) многократно, и для механической и паренхиматозной желтух использовано следующее допущение: для каждого ДП определяются периоды сильной взаимозависимости

² Основываясь на условных вероятностях или на степени взаимозависимостей, начальные и предельные значения которых укажет врач, можно проработать методику диагностики. В этой методике «обучение» на базе данных с известными диагнозами происходит подбором условных вероятностей и в этом аспекте аналогично «обучению» нейронных сетей. Преимущества подбора условных вероятностей состоит в понятной интерпретации и контроле результатов, использовании врачебных знаний при выборе предельных и начальных значений. Медицински обоснованный интервал оптимизации условных вероятностей практически исключает попадание в локальные экстремумы.

значений признака. Значения, принадлежащие одному периоду, усредняются. Например, для ДП АЛАТ значения за 1 и 2 день усредняются и представляются как 1-й ДП, анализы и симптомы за следующие 3 дня усредняются во 2-й ДП, за следующие 5 дней усредняются в 3-й признак и т.д. Образованные вышеуказанным усреднением 1, 2-й, 3-й и т.д. ДП в формуле (1) отражаются как независимые признаки. Для проведения дальнейших исследований в программе предусмотрена возможность корректировки периодов сильной взаимозависимости ДП.

Таким образом учитывается динамика заболевания. Не повторно определенные, а разные ДП считаются, как и в других работах, независимыми, хотя это неверно, и в дальнейшем взаимозависимость ДП будет учтена.

Вышеизложенную методику будем называть 2-м приближением, чтобы отличать от первого приближения, согласно которому все повторно определенные ДП (за исключением неизменных) считаются отдельными, независимыми признаками. В этом перечислении нулевое приближение – общепринятая методика, согласно которой все ДП считаются независимыми, а повторные определения (динамика) признаков игнорируются.

В шестой главе приведены результаты диагностики механической и паренхиматозной желтух с помощью разработанных методик.

Изложенная выше методика, базирующаяся на расчете вероятностей болезней по формуле Байеса (1), реализована в программной системе, укрупненная схема которой представлена на рисунке 7.

Дифференциальная диагностика желтух с помощью программы проводилась для каждого из 571 больного из собранной и описанной в главе 3 базы данных.

В первой серии расчетных диагностик динамика заболеваний не учитывалась. ДП пациентов брались в ближайший день от дня поступления в больницу. В этих расчетах при исходной базе данных и исходных гистограммах верных диагнозов было 70%.

Затем было выполнено рациональное формирование распределений ДП и были повторены расчеты без динамики. В данном (нулевом) приближении диагностика показала 86% верных диагнозов (таблица 1, графа 1).

Во второй серии расчетных диагностик учитывалась динамика заболеваний (первое приближение, ДП считаются независимыми) и дальнейшие наработки по адаптации базы данных к диагностике. Процент правильных диагнозов во второй серии расчетов повысился до 93,5 (таблица 1, графа 2).

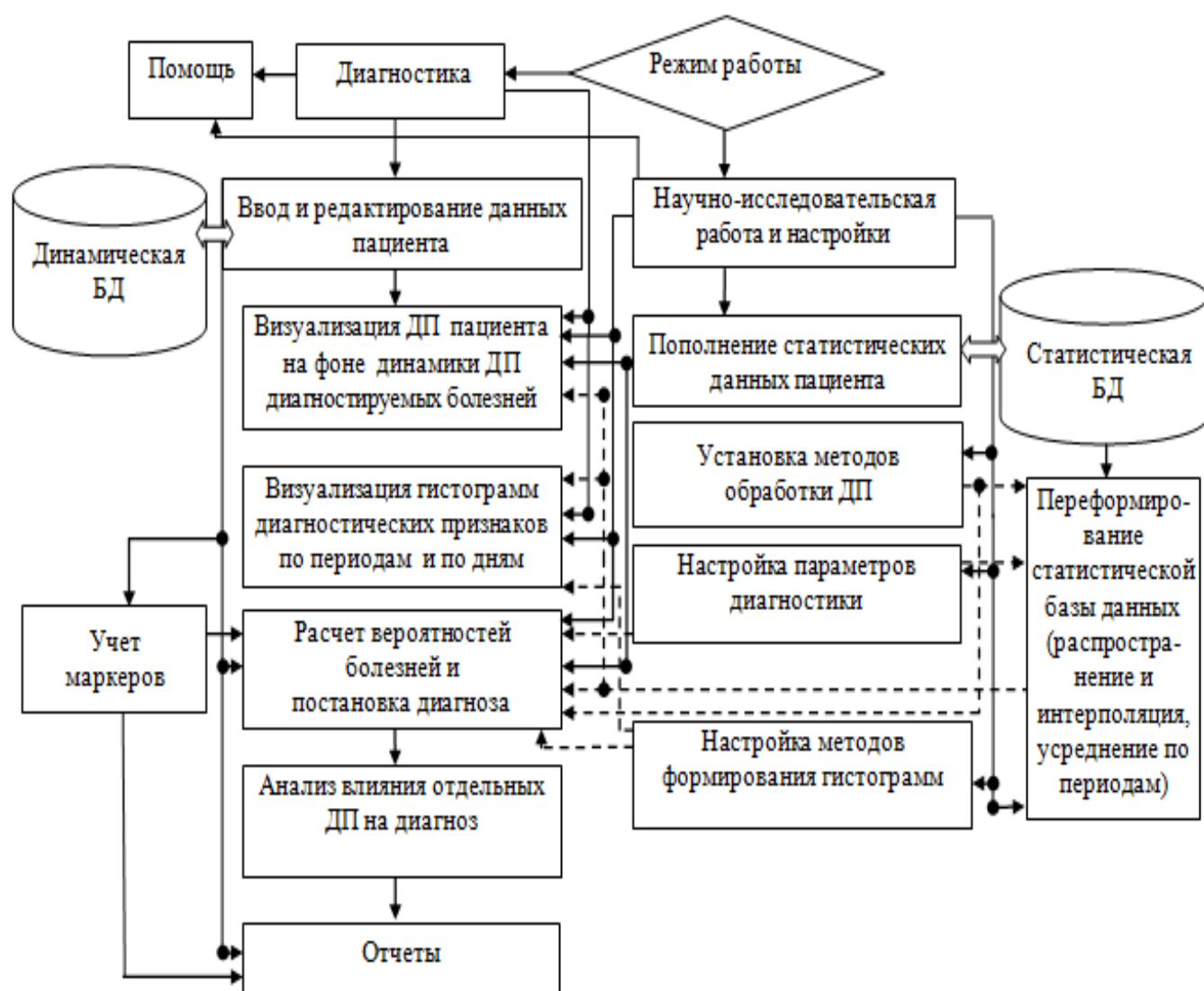


Рисунок 7 – Укрупненная схема программы диагностики

Таблица 1 – Результаты основных численных экспериментов

Результаты диагностики	Процент поставленных диагнозов		
	Правил.	Неправ.	Неопред.
1. Без учета динамики болезней	86	2	12
2. По «адаптированной» базе данных, учитывается динамика болезней	93,5	2	4,5
3. С применением двумерных распределений, учитывается динамика	95	1	4
4. С усреднением многократно измеренных признаков, учитывается динамика	97	1	2

Результаты диагностики с учетом динамики заболеваний (первое приближение) при использовании ДП, определенных в различное число дней, представлены на рисунке 8.

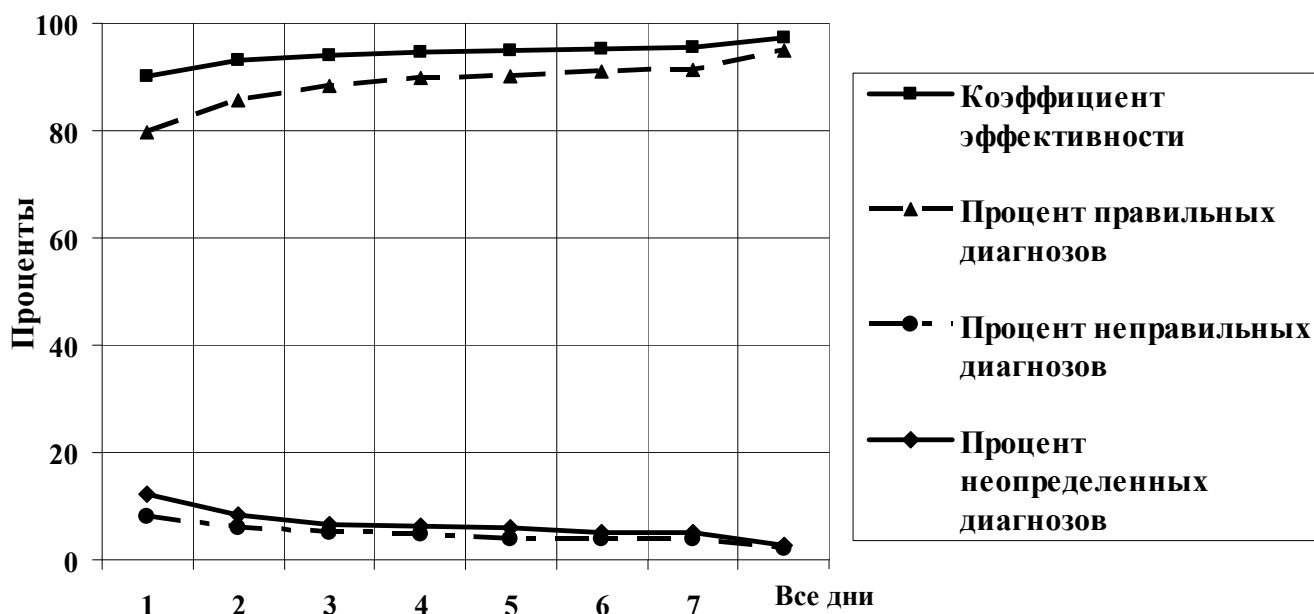


Рисунок 8 – Результаты диагностики в зависимости от количества дней, используемых при диагностике

Данные графиков показывают, что, добавляя новую информацию, поступающую во 2-й день, 3-й день и т.д., мы получаем уточнение диагноза.

Расчет за все дни, в которые у пациента есть данные о ДП, – лучший, т.к. в этом расчете для диагностики используются ДП за большее число дней. Неправильных диагнозов по всем дням поставлено меньше всего, а коэффициент эффективности – самый высокий. Таким образом, учет динамики улучшает диагностику даже при использовании первого приближения.

В третьей серии расчетных диагностик исследована диагностика с использованием многомерных распределений (фактически использованы двумерные распределения) – для учета взаимозависимостей ДП.

Как видно по таблице 1, учет парных взаимозависимостей при диагностике по методу Байеса не привел к значительному улучшению результатов. Анализ показал, что эффект от учета взаимозависимостей проявится тогда, когда объем данных увеличится.

В графе 4 таблицы 1 – результаты диагностики с учетом динамики одномерных диагностических признаков по выработанным рекомендациям, когда сильнозависимые, повторные значения ДП усредняются (второе приближение).

Как видно из таблицы, усреднение признаков, определенных в близкие дни (в близкие интервалы времени) (графа 4), дает больший эффект, чем учет двумерных зависимостей (графа 3).

Таблица демонстрирует преимущество диагностики с использованием динамики болезней (97% правильных диагнозов).

Далее в шестой главе проведено **сравнение результатов диагностик** методами Байеса, дискриминантного анализа, классификационных деревьев, нейронных сетей.

Программы, реализующие методы дискриминантного анализа, деревьев классификации и нейронных сетей, стали функционировать и хорошо диагностировать только после того, как была использована авторская система подготовки данных, которая обеспечила повышение количества правильных диагнозов при диагностике на основе Байесовского подхода.

Сравнительная диагностика перечисленными в заголовке методами, проведённая без учёта динамики, только по диагностическим признакам одного дня болезни – дня поступления пациента в больницу – показала следующее. Количество правильных диагнозов у дискриминантного анализа, деревьев классификации и нейронных сетей: 90–91%. Метод Байеса поставил меньше правильных диагнозов, но и сделал наименьшее число ошибок: 2%. У сравниваемых методов ошибок больше: от 5,5% до 9,5%.

Затем эффективность методов диагностики определялась с использованием ДП за несколько дней болезни. Результат тестирования: у дискриминантного анализа и деревьев классификации: 92–93% правильных диагнозов, у нейронных сетей – 96%, у метода Байеса – 97%. По неправильно поставленным диагнозам метод Байеса – лучший (1% против 4% у нейронных сетей).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Показана перспективность развития методов формирования по ограниченным данным наиболее представительных гиперраспределений многих (в пределе – всех) диагностических признаков, поскольку в области статистического подхода диагностика на основе многомерных распределений является точной, а остальными методами – приближенной или относящейся к частным случаям, и переход к многомерным распределениям – суть предпочтительный и естественный путь учета взаимозависимости ДП.

Полученному практически небольшому улучшению диагностики при использовании двумерных распределений дано следующее объяснение: повышение качества диагностики за счет использования многомерных ДП начинается после того, как количество статистических данных превысит определенный порог.

2. Включение медицинских знаний в математический (статистический) подход к диагностике осуществимо путем предложенного дополнения статистики ДП на основании понимания клинического течения заболевания, патологических изменений и т.п.

3. Для решения теоретических вопросов диагностики математическими методами и тестирования разрабатываемых методов предложены имитационные модели болезней с возможностью моделировать динамику и взаимозависимость ДП, выбирать их число и др.

4. При диагностике с помощью нейронных сетей предложено в качестве исходной информации использовать не величины ДП, а их статистические оценки: вероятности, плотности вероятностей и др.

5. Показано, что введенный критерий эффективности диагностики (СЕ) объективно оценивает качество диагностики вероятностными методами и позволяет единообразно рассчитывать эффективность диагностики как больших, так и малых групп больных и одного больного. Разработана методика определения надежности и устойчивости полученной расчетом вероятности болезни.

6. Созданные методики и алгоритмы диагностики заболеваний, учитывающие многократно определенные ДП и маркеры вирусных гепатитов, реализованы в виде программного комплекса.

Разработанный программный комплекс используется в четырех больницах Алтайского края и Алтайском государственном медицинском университете для дифференциальной диагностики механической и паренхиматозной желтух, с определением по маркерам типа гепатита и формы течения болезни (острый гепатит, хронический гепатит и т.д.). Точность диагностики: 97% правильных, 1% неправильных и 2% неопределенных диагнозов.

Содержание работы отражено в следующих основных публикациях:

1. Использование двумерных распределений для медицинской диагностики по методу Байеса / А.Н. Повалихин, А.В. Стребуков, М.Л. Жмудяк, А.Л. Жмудяк, Г.Г. Устинов // Вероятностные идеи в науке и философии: материалы региональной конференции (с участием иностранных ученых), 23–25 сентября 2003 г. – Новосибирск: Ин-т философии и права СО РАН / Новосиб. гос. ун-т, 2003. – С. 188.

2. Программа диагностики и прогноза (и её использование для дифференциальной диагностики механической и паренхиматозной желтух)

/А.Н. Повалихин, А.В. Стребуков, А.Л. Жмудяк, М.Л. Жмудяк // Материалы пятой городской научно-практической конференции молодых ученых, 20–21 ноября 2003 г. – Барнаул, 2003. – С. 169–170.

3. Использование двумерных распределений для диагностики по методу Байеса / А.Н. Повалихин, А.В. Стребуков, А.Л. Жмудяк, М.Л. Жмудяк // Материалы пятой городской научно-практической конференции молодых ученых, 20–21 ноября 2003 г. – Барнаул, 2003. – С. 339–340.

4. Жмудяк, М.Л. Модельные болезни / М.Л. Жмудяк, А.Л. Жмудяк ; АлтГТУ. – Барнаул, 2005.–15 с.: Библиогр.: 9 назв. – Рус. – Деп. в ВИНТИ 28.02.2005, № 278-В2005.

5. Жмудяк, М.Л. Совмещение медицинского и математического подходов к диагностике заболеваний / М.Л. Жмудяк, А.Л. Жмудяк // Межвузовский сборник научных статей молодых ученых, аспирантов, студентов, посвященный 30-летию юбилею физ-тех. ф-та АлтГУ / Алт. гос. ун-т. – Барнаул : Изд-во Алт. ун-та. – 2004. – Вып. 4. – С. 54–57.

6. Сравнение эффективности дифференциальной диагностики заболеваний статистическими методами / А.Н. Повалихин, Д.П. Зацепин, Г.Г. Устинов, А.В. Стребуков, М.Л. Жмудяк, А.Л. Жмудяк // Студенты, аспиранты и молодые ученые – малому наукоемкому бизнесу («Ползуновские гранты»): материалы IX-го Всероссийского слета студентов, аспирантов и молодых ученых – лауреатов конкурса Министерства образования и науки РФ и Государственного фонда содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере «Ползуновские гранты» / под. общ. ред. А.А. Максименко; Алт. гос. техн. ун-т им. И.И. Ползунова – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2004. – С. 100–105.

7. Жмудяк, М.Л. Модельные болезни / М.Л. Жмудяк, А.Л. Жмудяк // Студенты, аспиранты и молодые ученые – малому наукоемкому бизнесу («Ползуновские гранты») : материалы IX-го Всероссийского слета студентов, аспирантов и молодых ученых – лауреатов конкурса Министерства образования и науки РФ и Государственного фонда содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере «Ползуновские гранты» / под. общ. ред. А.А. Максименко; Алт. гос. техн. ун-т им.И.И. Ползунова – Барнаул : Изд-во АлтГТУ, 2004. – С. 110–120.

8. Диагностика заболеваний методами теории вероятностей / М.Л. Жмудяк, А.Н. Повалихин, А.В. Стребуков, А.В. Гайнер, А.Л. Жмудяк, Г.Г. Устинов ; Алт. гос. тех. ун-т им. И.И. Ползунова. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2006.–168 с. ISBN 5-7568-0524-9.

9. Автоматизированная система медицинской диагностики заболеваний с учетом их динамики методами теории вероятностей / М.Л. Жмудяк, А.Н. Повалихин, А.В. Стребуков, А.Л. Жмудяк, Г.Г. Устинов // Ползуновский вестник. – 2006 – № 1. – С. 95–106.

10. Жмудяк, М.Л. Нейронные сети и вероятностные методы / М.Л. Жмудяк, А.Л. Жмудяк // IV Всесибирский конгресс женщин-математиков (в день рождения Софьи Васильевны Ковалевской): материалы конференции, 15-19 января 2006 г. / под ред. к.ф.-м.н. Г.М. Рудаковой. – Красноярск: РИО СибГТУ, 2006. – С. 57–58.

11. Zhmudyak, A. Using Bayes' Formula for Improving Disease Diagnostics. Karyn Kupcinet International Science School Summer Program 2006 / Weizmann institute of science. – Rehovot, Israel: The Academic Affairs Office, October, 2006 – P. 34.

12. Жмудяк, А.Л. Надежность диагностики расчетными методами / А.Л. Жмудяк // Математическое образование в регионах России: труды международной научно-практической конференции, 26 октября 2007г. / Алт. гос. тех. ун-т им. И.И. Ползунова. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2007 – С. 93–96.

13. Жмудяк, А.Л. Интеллектуальная система дифференциальной диагностики и её использование для диагностики заболеваний печени / А.Л. Жмудяк, А.Н. Повалихин // Ползуновский альманах: Выпуск посвящен Второй международной научно-практической конференции ВИС-2007 15–16 ноября 2007 г. / Алт. гос. тех. ун-т им. И.И. Ползунова. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2007 – С. 176–178.

14. Жмудяк, А.Л. К вопросу о надёжности постановки диагноза расчётными методами [Электронный ресурс] / А.Л. Жмудяк, Г.Ш. Лев // Наука и молодежь – 2008 (НиМ-2008): материалы 5-ой Всероссийской научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, апрель, 2008 г. – Электронные данные. – Режим доступа: http://edu.secna.ru/publish/gorizonty_obrazovania/2008/n10/nim2008/it.doc.