

# АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ ИХ ДИНАМИКИ

М.Л. Жмудяк, А.Н. Повалихин, А.В. Стребуков, А.Л. Жмудяк, Г.Г. Устинов

**Введение.** Компьютерная диагностика заболеваний является для врача таким же инструментом, как расчеты для инженера: расчетная диагностика не заменяет врача, но помогает ему. Поэтому актуально развивать математические методики диагностики и сравнивать их эффективность. Например, в известных работах для диагностики используются диагностические признаки, определенные в один день, в основном, во время госпитализации больного. Признаки в последующие дни в расчетах не участвуют, т.е. не учитывается динамика болезни – важнейший при постановке диагноза фактор. Приведенный пример иллюстрирует актуальность разработки методик, учитывающих динамику заболеваний, что и сделано в настоящей работе.

Кроме указанного учета динамики в настоящей публикации отражены постановка и решение ряда теоретических и практических задач.

Среди теоретических задач: совмещение медицинского и математического подходов к диагностике, использование многомерных распределений, диагностика при взаимозависимых симптомах и анализах, оптимальная последовательность обследования пациента и др.

В практические задачи входит: создание универсальной компьютерной диагностической программы и ее использование для дифференциальной диагностики механической и паренхиматозной желтух; сравнение различных математических методов диагностики и др.

**Диагностика заболеваний с учетом их динамики методами теории вероятностей.** Диагностика вероятностными методами развита в работах Айвазяна С.А., Бейли Н., Гаспаряна С.А., Гублера Е.В., Генкина А.А., Горбань А.Н., Журавлева Ю.И., Леонова В.П., Ластед Л., Переверзева-Орлова В.С., Славина М.Б., Van Vemmel J.H., Lee E.T. и других ученых.

Несмотря на большой объем выполненных исследований, еще предстоит поставить и решить много проблем.

**Совмещение вероятностного и медицинского подходов, многомерные распределения.** Методы, базирующиеся на статистике и математике, как минимум, их базо-

вые варианты, в том числе базовые варианты методов: Байеса, дискриминантного анализа, деревьев классификации, нейронных сетей – не учитывают знания врача о функционировании организма, взаимосвязи процессов и диагностических признаков (под диагностическими признаками (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 используемой статистики (собранной и используемой базы 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 в известных нам публикациях проводится по одномерным распределениям. Переход к многомерным распределениям снял бы многие проблемы. Но сбор данных, достаточных для построения многомерных распределений, в большинстве случаев неосилен. 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 взаимозависимы. 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 учета взаимозависимости признаков.

Предельный случай – многомерное распределение всех признаков заболевания  $q_j(a_1, a_2, a_3, \dots, a_m)$ , 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  $a_i$ :  $a_1=a_{01}$ ,  $a_2=a_{02}$  и т.п., сразу (по зависимости  $q_j(a_1, a_2, a_3, \dots, a_m)$ ) получаем плотность вероятности  $q_j$ . Сравнение  $q_j$  у распознаваемых болезней  $j=1,2,3,\dots,n$  является информацией для вывода о диагнозе.

**База данных.** Выдвигаемые теоретические положения исследовались на примере диагностики механической и паренхиматозной желтух, для чего была сформирована база данных больных, страдающих этими заболеваниями.

Методом случайной выборки были взяты 564 истории болезней больных с точно установленными диагнозами (механическая или паренхиматозная желтуха) и выписаны диагностические признаки с указанием дней их определения. Данные выписывались в динамике, то есть симптомы, клинические анализы и данные обследований брались не только в день поступления пациента в больницу, но и в другие дни. Заметим, что база данных – реальная – ДП каждого пациента определены не в каждый день болезни. Отсутствие анализа в один из дней говорит лишь о том, что анализ в этот день не был проведен.

Всего для диагностики использовалось 19 ДП (включая возраст и пол), с 1-го дня (день поступления пациента в больницу) до дня окончания лечения. База данных выписывалась из архива больницы №5 (больница РТП г. Барнаула) аспирантами Стребуковым А.В. и, частично, Повалихиным А.Н. под руководством профессора Устинова Г.Г.

В расчетах используется как вероятность распределения дискретных ДП, так и плотность распределения непрерывных. Для определения плотностей распределения непрерывных ДП выработаны приемы рационального построения их гистограмм. На рис. 1 и 2 приведены одномерные гистограммы анализов АЛАТ и АСАТ.

Разбиение гистограммы на интервалы производится из следующих соображений. С одной стороны, чем больше интервалов в ги-

стограмме непрерывного признака, тем точнее она приближает собранную статистику. С другой стороны, гистограмма, высоты или длины интервалов которой малы, статистически ненадежна, так как в каждый интервал гистограммы должно попасть не менее определенного количества пациентов. Исходя из этого, количество интервалов гистограммы автоматически ограничивается. Для большинства ДП известные данные клинического течения заболевания и происходящих патологических процессов позволяют поставить условие унимодальности распределения – условие существования только одного экстремума. В интервалах с большими, «надежными» значениями числа пациентов и, соответственно, плотностей (интервалы 2 – 9, рис. 1) это условие должно выполняться, а в районах с малыми плотностями (интервалы 1, 10 – 11), им можно пренебречь. При малых плотностях важно выбрать интервалы так, чтобы количество пациентов было отличным от нуля. Несоблюдение последнего условия ухудшает диагностику на десятки процентов.

Для диагностики на основе многомерных распределений выполнялось построение 2х и 3х-мерных гистограмм.

На рис. 3 приведена двумерная гистограмма двумерного признака АЛАТ–АСАТ и показано вычисление плотности распределения вероятностей этого признака для пациента N. Двумерная гистограмма рис. 3 и одномерные диаграммы рис. 1 и 2 построены по одной и той же базе данных.

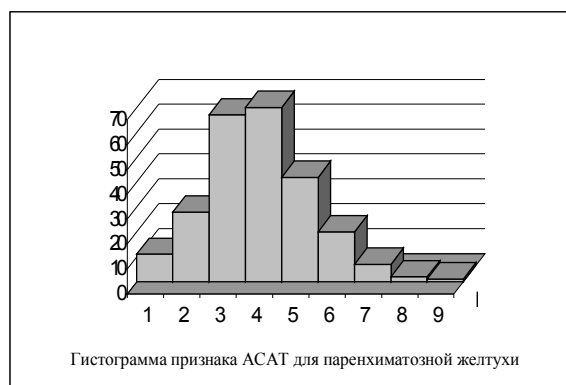


Рисунок 1 – Гистограмма признака АСАТ для паренхиматозной желтухи

Размер выборки (количество больных паренхиматозной желтухой, у которых есть анализ АСАТ) – 248. Признак пациента N попал во 2-й интервал. Высота интервала (число пациентов, у которых признаки попадают в

## АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ ИХ ДИНАМИКИ

этот же интервал) – 28. Длина интервала 0,52. Плотность вероятности 0,22.

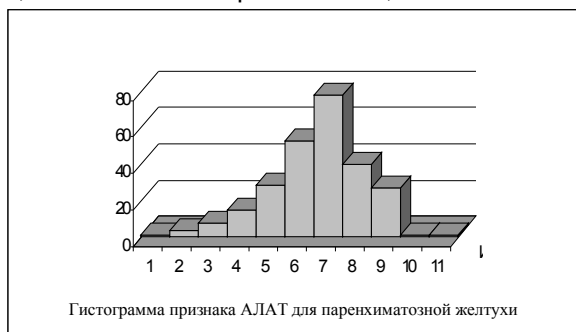


Рисунок 2 – Гистограмма признака АЛАТ для паренхиматозной желтухи

Размер выборки – 257. Признак пациента N попал во 2-й интервал. Высота интервала 4. Длина интервала 0,62. Плотность вероятности 0,025.

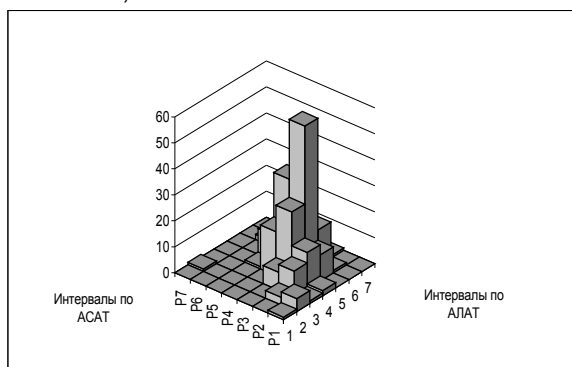


Рисунок 3 – Гистограмма двумерного признака АСАТ–АЛАТ для паренхиматозной желтухи

Размер выборки (количество больных паренхиматозной желтухой, у которых есть анализы и АЛАТа и АСАТа) – 248. Признаки пациента N попали во 2-й интервал по АСАТ и во 2-й интервал по АЛАТ. Высота интервала 3. Длина интервала 0,78 по АСАТ и 1,0 по АЛАТ. Плотность вероятности 0,015.

Гистограмма признака АСАТ (рис. 1) разбита на 9 интервалов, гистограмма признака АЛАТ (рис. 2) – на 11 интервалов.

Двумерная гистограмма АЛАТ–АСАТ разбита на 7 интервалов по АСАТ и на 7 интервалов по АЛАТ (рис. 3). При таком разбиении мы считаем двумерное распределение представительным и отражающим реальность.

Нетрудно заметить: у многомерных гистограмм интервалов меньше и они крупнее, т.е. многомерное распределение – менее точное по сравнению с одномерными. Именно повышением погрешностей отображения

*ПОЛЗУНОВСКИЙ ВЕСТНИК № 1 2006*

гистограммой истинного распределения мы объясняем слабый эффект от применения двумерных распределений в настоящей работе, где дифференциальная диагностика желтух проводилась с использованием ограниченной базы данных.

В практике часто возникает ситуация, когда можно построить отдельные гистограммы каждого из двух ДП, но статистическая база данных не позволяет построить двумерную гистограмму этих же признаков. Это ограничивает возможность использования многомерных распределений. Собранная база позволяет строить многомерные распределения из 2–3 признаков, в редких случаях, из 4–5 признаков.

Многомерные ДП в настоящей работе формируются с целью избежать учета взаимозависимости ДП. Поэтому ясно, что не стоит объединять в многомерный ДП независимые признаки и можно обойтись без объединения сильно зависимых ДП. (Следовало бы поставить вопросы о принципах выбора ДП для объединения их в многомерный признак и о принципах выбора числа многомерных признаков.) Методами математической статистики были исследованы степени зависимости между различными ДП. В частности, была исследована зависимость между ДП, определенными в первый день болезни, и этим же ДП, определенными в последующие дни болезни. На рис. 4 приведены зависимости ДП в различные дни заболевания от ДП в день поступления пациента в больницу.

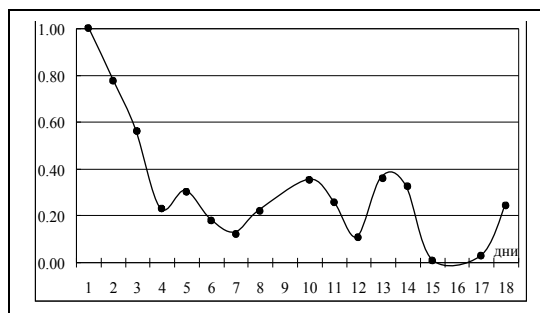


Рисунок 4 – График корреляции признаков «АЛАТ в n-й день» от «АЛАТ в 1-й день» при паренхиматозной желтухе

На рис. 4 признак «АЛАТ во 2-й день» сильно зависит от признака «АЛАТ в 1-й день», коэффициент корреляции равен 0,8. Зависимость признаков в 3-й день от 1-го дня уже не столь значима.

**Использование формулы Байеса.** В настоящей работе исследуется байесовский подход к диагностике заболеваний, вероятность болезни каждого пациента рассчитывается по классической формуле Байеса

$$P_j = \frac{\pi_j \prod_i q_{ij}(a_{oi})}{\sum_j \pi_j \prod_i q_{ij}(a_{oi})}. \quad (1)$$

Левая часть равенства – вероятность j-ой болезни пациента.

В числителе:  $\pi_j$  – доля больных болезнью j среди больных диагностируемыми болезнями;  $q_{ij}(a_{oi})$  – плотность распределения (или вероятность) i-го ДП величиной  $a_{oi}$  при j-ой болезни. (Имеется в виду плотность распределения вероятности непрерывно распределенного ДП или вероятность ДП, принимающего только дискретные значения, так сказать, дискретного ДП). То есть, если при обследовании пациента величина i-го ДП равна  $a_{oi}$ , то по распределению находится плотность распределения непрерывного ДП (или вероятность дискретного ДП)  $q_{ij}$ , соответствующая величине  $a_{oi}$ .  $\prod_i$  – произведение всех i-ых признаков от 1 до m. В знаменателе сумма таких произведений для всех диагностируемых болезней j (от j=1 до j=n).

Если плотность (вероятность) признака при первой болезни больше плотности (вероятности) признака при второй болезни ( $q_{i1} > q_{i2}$ ), то очевидно, что этот признак более характерен для первой болезни. Формула 1 рассчитывает вероятности болезней, исходя из соотношения плотностей (вероятностей) распределения всех признаков в совокупности.

**Метод наибольшего правдоподобия.**

С самого начала работы ставилась задача диагностики с учетом динамики ДП. Рассматривались как бы траектории симптомов и анализ, их зависимость от дня заболевания [1-5 и др.]. Чтобы учесть динамику ДП, было предложено не только первичное определение ДП, но и все его повторные определения, например, каждый анализ «непрямой билирубин», проведенный в период болезни, считать отдельными ДП. Затем по каждому «отдельному» ДП вычислялась вероятность болезни с использованием варианта формулы (1). Полученные вероятности усреднялись, а затем по итерационному алгоритму находилась вероятность болезни. Так определялись вероятности всех болезней: j=1,2,3,...,n [1-9 и др.]. Исследовались усред-

нения вероятностей одного и того же ДП по всем дням болезни, в которые он определялся, так сказать, усреднение «вдоль траектории». В предложенном методе, который получил название метода траекторий, также исследовалось усреднение вероятностей болезней, рассчитанных по разным ДП, определенным у больного в один и тот же день болезни – усреднение «поперек траектории» и т.д. и т.п.

Итерационный алгоритм расчета всегда сходился и качество диагностики желтух: механической, паренхиматозной и гемолитической, а также здорового состояния пациента – было высоким [8, 12].

Математически была доказана сходимость предложенного итерационного алгоритма. Одновременно было показано, что метод траекторий эквивалентен (является иной математической формой) методу максимального правдоподобия (ММП).

С позиций расчета вероятностей гипотез (в данном случае – вероятностей болезней) предложенный итерационный алгоритм имеет преимущества перед известными алгоритмами расчетов вероятностей гипотез по ММП. Преимущество состоит в том, что итерационный алгоритм гарантированно сходится и позволяет найти искомые вероятности при меньшем объеме вычислений [10, 14, 22 и др.].

Для контроля была проведена диагностика классическим ММП. Отличия от метода траекторий состояли практически только в больших объеме компьютерной программы и времени вычислений.

**Учет динамики заболеваний при Байесовском подходе.** Простой смысл формулы Байеса (1): вероятность при болезни j наблюдать у больного ДП i=1,2,3,...,m вместе, отнесенная к сумме таких вероятностей у всех диагностируемых болезней (у полной группы болезней) [17].

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 первого. (Основываясь на условных вероятностях или на степени взаимозависимостей, начальные и предельные значения которых укажет врач, можно проработать методику диагностики, которая совместит математические методы со знаниями врача и будет «обучаться» на базе данных с известными диагнозами.) Если два ДП абсолютно зависимы, условная вероят-

ность равна единице, и нужно указывать только вероятность первого ДП.

Отсюда сразу 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 рис. 4 ДП «АЛАТ во 2-ой день» можно «округлить» до абсолютно зависимого от признака «АЛАТ в 1-ый день». ДП «АЛАТ в 4-ый день» можно считать независимым от признака «АЛАТ в 1-ый 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: считаются сильно взаимозависимыми значения анализы и симптомов первых двух дней.

Эти значения усредняются и представляются как 1-й ДП, анализы и симптомы за следующие 3 дня усредняются во 2-ой ДП, за следующие 5 дней усредняются в 3-й признак.

Образованные вышеуказанным усреднением 1, 2-ой, 3-ий и т.д. ДП в формуле (1) отражаются как независимые признаки.

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

Вышеизложенную методику будем называть 2м приближением, чтобы отличать от 1-го 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.

**Оценка результатов расчетов вероятностей болезней.** Результатом диагностики каждого пациента являются вероятности каждой болезни (1). Сумма вероятностей равна единице. По рассчитанным вероятностям ставится диагноз. Если вероятность 1-й болезни ( $p_1$ ) не ниже вероятности 2-й болезни ( $p_2$ ), то диагнозом может считаться 1-я болезнь.

Рассмотрим гипотетический случай (пример В на рис. 5):  $p_1=51\%$ ,  $p_2=49\%$ . Здесь вероятности болезней практически не различимы и делать категорический вывод, по нашему мнению, нельзя. В другом случае (пример А):  $p_1=94\%$ ,  $p_2=6\%$ , можно более уверенно дать ответ.

$p_j$  – вероятность j-болезни

Рисунок 5 – 1-я болезнь    результата, 2-я болезнь    этики  
циентов

Если вероятность одной из болезней не только не ниже вероятностей других болезней, но и превышает установленный заранее «уровень надежности диагноза», то выбор делается в пользу этой болезни. Установим уровень надежности равный 90%. Для примера А мы получаем диагноз – болезнь 1, для примеров В и С – диагноз неопределенный, то есть программа отказывается сделать выбор. Если программа отказывается сделать выбор данных. Какой подход к оценке вероятностей позволяет перевести часть неправильно поставленных диагнозов в область неопределенных ответов. Одновременно часть правильных диагнозов также становятся неопределенными (как в примере С). Представляется, что важнее сделать меньше ошибок в диагнозе, чем большему числу пациентов поставить верный диагноз.

С целью сравнения качества диагностик, был введен «коэффициент эффективности» диагностики (КЭ). Определено понятие «коэффициент эффективности» диагностики одного пациента, – это расчетная вероятность действительной болезни данного пациента, т.е. той болезни, которой он действительно болен. Общий коэффициент эффективности (всех пациентов) – это среднеарифметическое «коэффициентов эффективности» каждого пациента. Данный показатель одновременно учитывает и правильные, и неправильные, и неопределенные диагнозы. Далее коэффициент эффективности используется для сравнения и определения эффективности различных методических приемов в диагностике [23].

**Результаты диагностики механической и паренхиматозной желтух с помощью разработанных методик.** Диагностика состояла в расчете вероятностей болезней по формуле Байеса (1) и проводилась для каждого из 564 больных из собранной и описанной в разделе 2 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 были выполнены рациональные построения гистограмм (распределений) диагностических признаков и повторены расчеты без динамики. В данном (нулевом) приближении диагностика показала: 86 % правильных диагнозов, 2 % неправильных диагнозов, остальные 12 % – неопределенные диагнозы.

Во второй серии расчетных диагностик учитывалась динамика заболеваний (первое приближение) и дальнейшие наработки по адаптации базы данных к диагностике: обобщение данных за несколько дней для получения более представительной статистики при построении гистограмм и др.

Таблица 1

Эксперименты при различных условиях формирования базы данных (с учетом динамики болезней за все дни)

База данных	Процент поставленных диагнозов			КЭ
	Прав.	Неправ.	Неопред.	
1. Исходная б.д.	88	2	10	0,933
2.«Адаптированная» б.д.	93,5	2	4,5	0,961

Как видно из таблицы, применяемая адаптация базы данных повысила эффективность диагностики на 5,5% правильных диагнозов (и по КЭ на 0,03). В дальнейших экспериментах, при построении распределений диагностических признаков, используется «адаптированная» к диагностике база данных.

Сравнивая таблицу 1 с результатами первой серии расчетов, видим и эффект учета динамики ДП: количество правильных диагнозов повышается, примерно, на 4 % при адаптированных распределениях и на – 18 % при исходных (ниже это обсуждается детально).

В третьей серии расчетных диагностик исследована диагностика на базе многомерных распределений – для учета взаимозависимостей ДП.

В таблице 2 приведены результаты диагностики всех пациентов на основе только двух признаков «АЛАТ в первый день» и «АСАТ в первый день». Это наиболее взаи-

мозависимые признаки по данным статистики и медицины.

Таблица 2

Результаты численных экспериментов по объединению признаков АЛАТ и АСАТ в двумерный признак

Связи между признаками для каждой болезни	Количество поставленных диагнозов				КЭ
	Всего	Прав.	Неправ.	Неопред.	
1. Механическая желтуха – два одномерных признака, паренхима-тозная желтуха – два одномерных признака	402	311	21	70	0,86
2. Мех. – двумерный, паренх. – двумерный	402	191	13	198	0,80
3. Мех. – два одномерных, паренх. – двумерный	402	214	16	72	0,81
4. Мех. – двумерный, паренх. – два одномерных	402	290	20	92	0,84

В таблице 2 приведены результаты 4-х диагностических тестов. В первом расчете (1-я графа) признаки считаются независимыми (хотя это не так). Во втором расчете (2-я графа) признаки объединены в двумерные. В третьем расчете признаки объединены в двумерный ДП только для «паренхиматозных больных», в четвертом – только для «механических больных».

Результаты экспериментов неоднозначны. Судя по КЭ и по правильным диагнозам, эффект от объединения АЛАТ и АСАТ – отрицательный (сравнивая графы 1 и 2 таблицы 2). С другой стороны, количество неправильных диагнозов явно уменьшилось. По нашему мнению, уменьшение количества неправильных поставленных диагнозов важнее, чем увеличение правильных диагнозов. Именно поэтому мы считаем результаты экспериментов неоднозначными. Диагностика на других вариантах объединений (3 и 4 графа) заняла промежуточное положение.

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ ИХ ДИНАМИКИ

Мы полагаем, что с увеличением статистических данных, положительный эффект от объединения признаков в многомерные признаки будет проявляться более четко.

Проводились исследования по объединению не только приведенные выше признаков (АПАТ и АСАТ), но и других пар признаков. Объединение осуществлялось тогда, когда достаточно статистических данных для «построения» двумерного распределения. Первый раз эти признаки полагались независимыми (как в графе 1 таблицы 2), второй – объединялись в пару (графы 2-4 таблицы 2). Если диагностика во второй раз была лучше, чем в первый, то объединение в пару считалось рациональным. Указанным образом были выбраны пары ДП, для которых созданы двумерные признаки вместо одномерных и получены следующие результаты диагностики.

Таблица 3

Результаты численных экспериментов по объединению признаков в двумерные признаки, учитывается динамика заболеваний

Результаты диагностики до и после применения двумерных распределений	Процент поставленных диагнозов		
	Прав.	Неправ.	Неопред.
1. В диагностике все признаки считаются взаимонезависимыми	93,8	2,1	4,1
2. Учет парных взаимозависимостей	94,9	1,2	3,9

На наш взгляд, увеличение числа правильных диагнозов не столь существенно, чтобы можно было ввести учет парных зависимостей в повседневную диагностику.

В четвертой серии сравниваются результаты диагностики с учетом динамики заболеваний (за различное число дней, первое приближение).

Таблица 4

Эксперименты по учету динамики заболеваний

Кол-во дней, использованных для диагностики	Всего диагнозов	Процент поставленных диагнозов			КЭ
		Правильных	Неправ.	Неопред.	
1	409	82,9	2,7	14,4	0,916
2	504	87,7	2,4	9,9	0,941
3	550	89,1	2,6	8,4	0,945
4	556	90,8	1,9	7,2	0,954
5	563	92,2	1,9	5,9	0,956
6	563	92,2	2,1	5,7	0,958
7	563	92,9	2,3	4,8	0,960
8	563	93,6	2,1	4,3	0,963
9	563	93,8	1,9	4,3	0,965
10	563	93,8	2,1	4,1	0,964
11	563	93,4	2,1	4,4	0,964
...					
50	564	93,4	2,1	4,4	0,961

В первой графе приведены результаты диагностики 409 больных, у которых имеются ДП в 1 день (день поступления в больницу), во 2-ой графе – результаты диагностики 504 больных, у которых имеются признаки в 1-й или 2-ой день (в том числе больных, у которых есть ДП в оба дня). В 10-й графе – итоги диагностики 563 больных, у которых имеются анализы в любой (в хотя бы один) из первых 10 дней и т.д.

Из таблицы видно, что, добавляя новую информацию, поступающую во 2-й день, 3-й день и т.д., мы получаем уточнение диагноза для всех пациентов и диагностируем других больных, у которых начинают появляться анализы. Точность диагностики увеличивается с каждым днем (судя по правильным диагнозам и КЭ). Сравнивая диагностику по 1-му дню и 9-му дню, можно сказать, что процент правильных диагнозов увеличился на 11 %, неправильных уменьшился на 0,8 %. КЭ увеличился на 0,049. Эффективность диагностики улучшается вплоть до 9 дня, после которого незначительно снижается. Снижение результатов диагностики объясняется нехарактерным, не естественным для больных механической желтухой течением болезни после 9-10 дня, когда у многих пациентов сделаны

операции. В дальнейших исследовательских расчетах информация, поступающая после 10 дня лечения больного, в диагностике не участвует (правильнее, ограничиться днем операции).

Сравнение результатов диагностики, приведенных в таблице 4, не вполне корректно. Ни у одного из пациентов нет ДП, определенных в каждый день течения болезни. Только для таких больных мы можем адекватно проследить влияние динамики болезни на диагностику – на то, как дополнительные анализы в каждый новый день улучшают или ухудшают результаты. Чтобы проследить, как влияет на результаты учет каждого нового диагностического дня, проведены диагностические расчеты, по которым построен график.

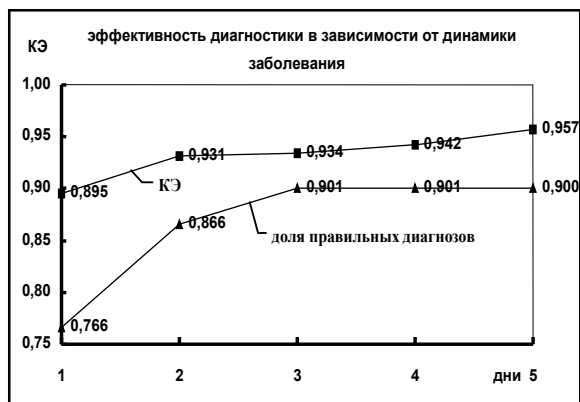


Рисунок 6 – Графики изменения результатов диагностики в зависимости от количества дней, используемых при диагностике

На рис. 6 первым днем считается день, когда у пациента впервые появились анализы (он не всегда совпадает с днем поступления пациента в больницу). Во втором эксперименте (2-ой день на графике) участвовали пациенты, имеющие анализы в любые два дня, даже, если между ними есть еще дни, в которые анализы не были определены. В третьем

эксперименте (3-й день на графике) диагностировались пациенты, имеющие анализы в любые три дня и т.д.

Расчет на 5-й день – лучший, в этом расчете для диагностики используется больше всего дней (и соответственно диагностических признаков). Неправильных диагнозов по пяти дням поставлено меньше всего, а коэффициент эффективности – самый высокий. Результаты, приведенные на рис. 6, подтверждают вывод о том, что разработанная методика учета динамики улучшает диагностику (даже при использовании первого приближения).

Все основные результаты диагностик сведены в сравнительную таблицу 5. В таблицу добавлены результаты диагностики с учетом динамики одномерных диагностических признаков по выработанным рекомендациям, когда сильнозависимые, повторные значения ДП усредняются (второе приближение, графа 4).

Таблица 5  
Результаты основных численных экспериментов

Обозначение эксперимента	Процент поставленных диагнозов		
	Правил.	Неправ.	Неопредел.
1. Диагностика по исходной базе данных без учета динамики заболеваний	86	2	12
2. Диагностика по «адаптированной» базе данных, учитывается динамика болезней	93,5	2	4,5
3. Диагностика с применением двумерных распределений, учитывается динамика	95	1	4
4. Диагностика с усреднением многократно измеренных признаков, учитывается динамика	97	1	2

Как видно из таблицы, усреднение признаков, находящихся в близкие интервалы дней (графа 4), дает больший эффект, чем учет двумерных зависимостей (графа 3). Таблица также отражает преимущество диагностики с использованием динамики болезней.

В 4-й графе таблицы отражен высокий уровень диагностики – 97 % правильных диагнозов, 1 % неправильных диагнозов, 2 % - неопределенных диагнозов. Эти результаты



позволяют говорить о том, что уже второе приближение обеспечивает хорошие результаты и можно продолжить реализацию предложенной методики диагностики.

**Сравнение результатов диагностик методами Байеса, дискриминантного анализа, классификационных деревьев, нейронных сетей.** В отличие от предложенной методики диагностики, указанные методы требуют для расчетов полные наборы признаков для каждого больного, при неполных наборах методы дискриминантного анализа и деревьев классификации обязывают заменить пропуски средними значениями для каждого ДП.

При диагностике методами дискриминантного анализа, классификационных деревьев и нейронных сетей были использованы оригинальные методические наработки, которые обеспечили эффективность диагностики по методу Байеса: учет динамики заболеваний путем использования диагностических признаков и их распределений в разные дни болезни, объединение распределений в близкие дни болезней, включение в ДП пола и возраста пациентов и т.п.

Таким образом, приводится не чистое сравнение нашей методики диагностики с другими методами. Чистое сравнение крайне затруднено, т.к. имеющиеся программы, реализующие эти три метода, не работают с прямой базой данных, полученной по реальному обследованию больных. Для решаемой задачи диагностики желтух по обычным данным эти программы и методы функционируют и показывают достойные результаты только с нашими оригинальными наработками.

Результаты сравнения перечисленных выше трех методов и нашей методики приведены в таблице 6. Для получения результатов использовались две процедуры оценки точности диагностики: «кросс-проверка» на тестовой выборке и проверка на полной выборке. Полная проверка производилась на всех больных, включенных статистику. Для «кросс-проверки» из базы данных были извлечены случайным образом 20 % тестовых больных. Обучение проходило на оставшихся 80 %. Эта проверка более значима, ее результаты более близки к реальным. На полной выборке лучшие – нейронные сети (п. 4б – 100 %). Этот результат несколько отдален от практики, так как диагностируемый пациент не исключен из базы данных (статистика фактически знает, чем болен каждый диагностируемый больной).

Таблица 6

Результаты диагностики на полной выборке и «кросс-проверке»

Метод диагностики и процедура оценки точности	Процент поставленных диагнозов		
	Правил.	Неправил.	Неопределен.
1а. Дискриминантный анализ	92	8	0
2а. Деревья классификации	93	7	0
3а. Формула Байеса	96	1	3
4а. Нейронные сети	97	3	0
1б. Дискриминантный анализ	94,5	5,5	0
2б. Деревья классификации	95	5	0
3б. Формула Байеса	97	1	2
4б. Нейронные сети	100	0	0

Примечание. Пункт «а» – кросс-проверка на тестовой выборке, «б» – проверка на полной выборке

Как только появляются новые, не входящие в базу обучения, больные (п. 4а) диагностика не столь безошибочна – 97 %. Дискриминантный анализ и деревья классификации диагностируют с близкой точностью (п. 1а, 2а) 92 %-93 %, (п. 1б, 2б) 94,5-95 % и проигрывают по качеству диагностики другим тестируемым методам. Метод Байеса занимает промежуточное положение по проценту правильно поставленных диагнозов (96 %), если же сравнивать по неправильно поставленным диагнозам, то метод Байеса – лучший (1 % против 3 % у нейронных сетей). «Байес» (см. п. 3а) у 3 % пациентов «отказался» ставить диагноз (3 % неопределенных диагнозов), и количество неправильных диагнозов составило 1 %. Представляется, что лучше в ряде случаев отказаться от постановки диагноза, чем поставить неверный диагноз. Именно в этом смысле метод Байеса оказался несколько лучше нейронных сетей. В сведенных в таблице 6 расчетах по всем методам использовалась динамика заболеваний. Без учета динамики диагностика ухудшается, что иллюстрируется таблицей 7, в которой приведены расчеты только по диагностическим признакам одного дня болезни – дня поступления пациента в больницу.

Таблица 7

Для диагностики данные взяты один раз - в день поступления пациента в больницу

Метод диагностики и процедура оценки точности	Процент поставленных диагнозов		
	Правильных	Неправил.	Неопределен.
1а. Дискриминантный анализ	91	9	0
2а. Деревья классификации	90,5	9,5	0
3а. Формула Байеса	85,5	2	12,5
4а. Нейронные сети	90	5,5	4,5
1б. Дискриминантный анализ	92	8	0
2б. Деревья классификации	91,5	8,5	0
3б. Формула Байеса	88	2	10
4б. Нейронные сети	100	0	0

Хотя по полной выборке нейронные сети – безошибочны, по кросс-проверке диагностика почти всех методик на уровне 90 %. (Против 97 % при учете динамики.) Лучший – дискриминантный анализ (91 % правильных).

Метод Байеса отстает (85 % правильных), но по неправильным диагнозам он опять лучший (2 % против 9 % у дискриминантного анализа и 5,5 % у нейронных сетей). Учет динамики по разному повышает точность диагностики каждого метода. У дискриминантного анализа и деревьев классификации (при кросс-проверке) рост числа правильных диагнозов не выше 2,5 %. А у метода Байеса и нейронных сетей этот рост соответственно 10,5 % и 7 %. Так, без динамики метод Байеса и нейронные сети по числу правильных диагнозов хуже дискриминантного анализа и деревьев классификации, а при учете динамики метод Байеса и нейронные сети – значительно лучше остальных методов.

Положительное влияние учета динамики на диагностику сравнимо с различием между эффективностью разных методов. По проценту правильных диагнозов методы при «кросс-проверке» отличаются не более чем на 5,5 %, а средний рост правильных диагнозов из-за учета динамики – 5,25 %.

**Определение исследования (анализа), наиболее необходимого для диагностики.** Как ясно из представленных выше результатов диагностики, у некоторых пациентов диагноз остается неопределенным. Возникает задача о том, какой из ДП необходимо

определить в первую очередь, чтобы уточнить диагноз. Это задача об оптимальной последовательности обследования пациента. Для решения данной задачи предложена функция цели  $Z$  (жизнеспособность) - количество и качество оставшейся (для пациента) продолжительности жизни. На основе методов статистической физики разработан алгоритм поиска оптимального (наиболее необходимого) ДП, назовем его « $X$ ». Таким образом,  $X$  - тот следующий анализ или симптом, при котором функция цели  $Z$  максимальна. Вычисляется  $\Delta Z$  - изменение  $Z$  вследствие гипотетического проведения следующего анализа. (Точнее, вследствие изменения лечения из-за уточнения диагноза, которое, в свою очередь, обусловлено гипотетическим проведением следующего анализа.)  $\Delta Z$  находится для каждого из ДП, которые могут быть в роли «следующих» при проводимом обследовании пациента. Из этих ДП выбирается лучший ДП  $X$ . Он максимизирует не вероятность истинной болезни, а функцию  $Z$ . При этом оптимален  $X$ , не только увеличивающий вероятность истинной болезни, но и выявляющий наиболее опасную из нераспознанных болезней, следовательно, болезней, лечение которых не проводится.

Для определения  $Z$  используются методики расчета вероятностей  $P_j$  возможных болезней и вероятных величин тех симптомов и анализов, которые могут быть сделаны. Указанные вероятные симптомы и анализы определяются на основании имеющейся базы данных [16].

**Модельные (имитационные) болезни.** При разработке методов диагностики возник ряд теоретических задач, для решения которых были созданы математические и компьютерные модели, имитирующие поведение диагностических признаков во время заболеваний. 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 модельные болезни являются ценным «инструментом» исследований [27].

#### **Основные результаты.**

1. Поставлена задача создания методов диагностики, сочетающих математический (статистический) и медицинский подходы. В качестве таких методов предложено дополне-

## АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ ИХ ДИНАМИКИ

ние статистики, основанное на понимании клинического течения заболевания, патологических изменений при нем и других медицинских знаниях, и задание условных вероятностей одних диагностических признаков (ДП) относительно других.

2. Показано, что переход к многомерным распределениям является естественным путем учета взаимозависимости ДП, предполагается, что повышение качества диагностики за счет использования многомерных ДП начинается тогда, когда количество статистических данных превысит определенный порог.

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. Введенный критерий эффективности диагностики (КЭ) единообразно оценивает качество диагностики одного больного и группы больных и объективно отражает эффективность диагностики.

5. Поставлена и математически решена задача оптимальной последовательности обследования пациента.

6. Предложенная диагностика методом наибольшего правдоподобия приводит к хорошему результату. Разработанный алгоритм позволяет найти вероятность быстрее и надежнее, чем классические методы.

7. Впервые создана методика диагностики с учетом динамики болезней. Методика реализована в виде универсальной компьютерной программы. Программа используется в двух больницах Алтайского края для диагностики механической и паренхиматозной желтух.

Точность диагностики 97 % правильных, 1% неправильных и 2 % неопределенных диагнозов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Жмудяк М.Л. К вопросу об использовании функциональных моделей в диагностике и лечении. Труды Республиканской научно-технической конференции "Региональные проблемы информатизации", Барнаул, 1995. –С.25-26.

2. Жмудяк М.Л. К использованию функциональных моделей в диагностике и лечении. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1995. – 28 с.

3. Жмудяк М.Л. Количественное определение понятия "характерный" (уникальный) симптом (анализ). Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1996. – 4 с.

4. Жмудяк М.Л. Определение вероятности болезни по методу траекторий. (Весовые коэффици-

циенты и Байесовский подход). Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1997. – 18 с.

5. Жмудяк М.Л. Алгоритм временной (сдвиг по фазе) адаптации траекторий. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1997. – 10 с.

6. Жмудяк М.Л. Вероятность принадлежности симптома к данной болезни. Весовые коэффициенты. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1997. – 14 с.

7. Жмудяк М.Л. Диагностика с использованием формулы Байеса. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1997. – 9 с.

8. Гуйо О.А., Стребуков А.В., Устинов Г.Г., Жмудяк М.Л., Жмудяк Л.М. Проверка диагностики с помощью обобщенной формулы Байеса. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1998. –10 с.

9. Жмудяк М.Л. Учет дублирующих симптомов и обобщенная формула Байеса. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1998. –19 с.

10. Лев Г.Ш., Жмудяк М.Л., Жмудяк Л.М. Критерий наибольшего правдоподобия как основа формул расчета вероятности болезни. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1998. – 7 с.

11. Жмудяк М.Л. Диагностика по методу траекторий, вероятностный подход. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1998. –40 с.

12. Жмудяк М.Л., Гуйо О.А., Стребуков А.В., Устинов Г.Г., Жмудяк Л.М. Результаты компьютерной диагностики заболеваний по методу траекторий. Материалы 1-ой краевой конф. по математике, посвященной 25-летию АГУ, Барнаул, апрель, 1998. –С.32-33.

13. Жмудяк М.Л. О расчете вероятностей болезней и точности расчета. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1998. –23 с.

14. Жмудяк М.Л., Лев Г.Ш., Жмудяк Л.М. Применение принципа максимума правдоподобия в диагностике. Материалы 2-ой практической конф. по математике. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, март, 1999. –С. 69-70.

15. Жмудяк М.Л. Нетрадиционное использование формулы Байеса для диагностики болезней. 3-ий сибирский конгресс по прикладной и индустриальной математике, посвященный памяти С.Л. Соболева. Тезисы докладов, Ч.IV.-Новосибирск: Изд-во Института математики СО РАН, 1998. – С.95.

16. Жмудяк М.Л., Гайнер А.В., Жмудяк Л.М. Какой из анализов необходимо сделать в первую очередь. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2000. –15 с.

17. Жмудяк М.Л., Гайнер А.В., Жмудяк Л.М. Новые подходы к диагностике. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2000. –17 с.

18. Жмудяк М.Л. Диагностика на основе аппроксимационных формул. Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2001. –9 с.

19. Повалихин А.Н., Жмудяк М.Л., Стребуков А.В., Устинов Г.Г., Гайнер А.В., Жмудяк Л.М., Лев Г.Ш. Определение взаимозависимости симптомов и результаты диагностики двух видов желтух. Математическое образование на Алтае. Труды науч.-метод. конф. (МОНА-2001). Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2001. –С.79-81.

20. Повалихин А.Н., Жмудяк М.Л., Стребуков А.В., Устинов Г.Г., Гайнер А.В., Жмудяк Л.М., Лев

Г.Ш. Результаты диагностики механической и паренхиматозной желтух. Математическое образование на Алтае. Труды науч.-метод. конф. (МОНА-2001). Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2001. –С.81-83.

21. Жмудяк М.Л., Стребуков А.В., Устинов Г.Г., Жмудяк Л.М., Лев Г.Ш. Компьютерная диагностика механической и паренхиматозной желтух. 7-ая междунар. науч. - практ. конф. «Природные и интеллектуальные ресурсы Сибири (СИБРЕСУРС-7-2001)», Барнаул, сентябрь, 2001. – Томск-2001. – Ч.2. – С.258-260.

22. Жмудяк М.Л., Лев Г.Ш., Жмудяк Л.М. Применение принципа максимума правдоподобия в медицине. Сибирский журнал индустриальной математики. Том V, №1(9), Новосибирск, Изд-во института математики, 2002. –С.74-78.

23. Жмудяк М.Л. Критерий эффективности диагностики. Ползуновский альманах №1-2/2002. Барнаул: Изд-во АлтГТУ. – С.55-56.

24. Повалихин А.Н., Стребуков А.В., Жмудяк М.Л., Жмудяк А.Л., Устинов Г.Г. Использование двумерных распределений для медицинской диагностики по методу Байеса. Материалы региональной конференции (с участием иностранных ученых) "Вероятностные идеи в науке и философии", 23-25 сентября 2003г., Новосибирск 2003, – С. 188.

25. Повалихин А.Н., Стребуков А.В., Жмудяк А.Л., Жмудяк М.Л. Программа диагностики и прогноза (и её использование для дифференциальной диагностики механической и паренхиматозной желтух). Материалы пятой городской научно-практической конференции молодых ученых. 20-21 ноября 2003 г., Барнаул, С. 169-170.

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

27. Жмудяк М.Л., Жмудяк А.Л. Модельные болезни. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2005. – 15с.

28. Жмудяк М.Л., Жмудяк А.Л. Совмещение медицинского и математического подходов к диа-

гностике заболеваний. Межвузовский сборник научных статей молодых ученых, аспирантов, студентов, посвященный 30-летию юбилею физ.-тех. ф-та АлтГУ, Вып.4. Барнаул, Изд-во АлтГТУ, 2004, С. 54-57.

29. Жмудяк М.Л., Повалихин А.Н., Лев Г.Ш. Применение вероятностных методов в диагностике. Российская конференция «Дискретный анализ и исследование операций»: Материалы конференции (Новосибирск, 28.06-02.07.2004). – Новосибирск: Изд-во Ин-та математики, 2004. – С 203.

30. Повалихин А.Н., Зацепин Д.П., Устинов Г.Г., Стребуков А.В., Жмудяк А.Л., Жмудяк М.Л. Сравнение эффективности дифференциальной диагностики заболеваний статистическими методами. «Студенты, аспиранты и молодые ученые – малому наукоемкому бизнесу» («Ползуновский 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. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2004. –С 100-105.

31. Жмудяк М.Л., Жмудяк А.Л. Модельные болезни. «Студенты, аспиранты и молодые ученые – малому наукоемкому бизнесу» («Ползуновский 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. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2004. –С. 100-105.

33. Жмудяк М.Л., Жмудяк А.Л. Нейронные сети и вероятностные методы. Математическое образование на Алтае. Труды науч.-метод. конф. (МОНА-2005). Барнаул, Изд-во АлтГТУ, 2005. – С.38-39.