

Інформаційні технології в медицині

УДК 519:616-079.4:616.5

Е.В. Высоцкая

Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков

ТЕХНОЛОГИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

В статье разработана технология дифференциальной диагностики лекарственной болезни, которая позволяет дифференцировать эту патологию с атопическим дерматитом, герпетическим дерматитом Дюринга, псориазом экземой, склеродермией, красной волчанкой и микозом кожи. Разработанная технология объединяет отбор информативных признаков, робастные статистические процедуры и идентификацию состояния пациента.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, лекарственная болезнь, математическая модель, технология.

Анализ состояния вопроса и постановка задачи

Проблема осложнений фармакотерапии особенно актуальна в настоящее время. Это обусловлено, с одной стороны, значительным ростом арсенала синтезируемых лекарственных препаратов, являющихся аллергенами для организма человека. С другой стороны, воздействие на него неблагоприятных факторов внешней среды приводит к сенсибилизации. Следствием этих процессов является значительное увеличение числа аллергических заболеваний, обусловленных не столько свойствами лекарственных препаратов, сколько спецификой их взаимодействия с организмом человека. В среднем аллергическими заболеваниями страдают около 10 % населения земного шара, и следует ожидать дальнейшего увеличения. Среди аллергических заболеваний кожи наиболее часто встречаются – дерматиты, экзема, крапивница, лекарственная болезнь.

Лекарственная болезнь может проявляться самой разнообразной симптоматикой, и в каждой конкретной клинической ситуации бывает трудно определить специфику патогенеза того или иного синдрома[1].

Следовательно, дифференциальная диагностика лекарственной болезни является актуальной медицинской задачей.

Процесс дифференциальной диагностики направлен на идентификацию состояния больного в смысле распознавания поразившей его болезни. Другими словами, необходимо определить болезнь (нозологическую форму), при которой будут иметь место непротиворечивые отношения между наблюдаемыми признаками и интегрирующим их поняти-

ем диагноза. При этом следует иметь в виду, что названные отношения могут быть неполными вследствие отсутствия каких-либо из соответствующих данному заболеванию признаков.

Все эти моменты требуют поиска новых эффективных методов и технологий диагностики.

За последнее время изменился стиль научных исследований в медицине. Новые медицинские технологии «доказательной медицины» в настоящее время общепризнаны как наиболее рациональный научный принцип принятия клинических решений.

Внедрение принципов доказательной медицины в практику здравоохранения предусматривает оптимизацию качества медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и др. В узком смысле, задача доказательной медицины – преобразовать результаты научных исследований в конкретные технологии и клинические рекомендации для врачей, что невозможно без использования математических моделей и методов. Математические методы позволяют эффективно структурировать и анализировать медицинскую информацию, помогают врачу распознать болезнь и вылечить ее. Распознавание болезни (идентификация) – это процесс восстановления целостного образа заболевания по его разрозненным фрагментам (признакам) и сравнения заболевания с набором образов, уже имеющихся в системе идентификации. Образ представляет собой описание заболевания.

Существует несколько способов классификации математических моделей и методов для задачи распознавания. Различные авторы Барабаш Ю.Л., Васильев В.И., Горелик А.Л., Скрипкин В.А., Кузин Л.Т., Перегудов Ф.И., Тарасенко Ф.П., Темников Ф.Е., Ту Дж., Гонсалес Р., Уинстон П., Фу К., Цыпкин Я.З. и

др. дают различную типологию методов распознавания [1]. Одни авторы различают параметрические, непараметрические и эвристические методы, другие выделяют группы методов, исходя из исторически сложившихся школ и направлений в данной области. В литературе часто встречаются модели генеративные и дискриминативные. Суть генеративных моделей заключается в моделировании данных, полученных для обучения, например, с помощью оценки функции плотности вероятности.

Дискриминативные модели основаны на построении границы между классами, как это реализовано, например, в методе опорных векторов [2].

Одна из классификаций методов распознавания, приведённая в [1], различает их по способу представления объектов распознавания. Эта характеристика в значительной степени определяет содержание метода, его область применения и используемый математический аппарат. Используемый методом способ представления образов можно рассценивать как принятый в нём подход к распознаванию, на основе которого методы можно сравнивать между собой.

Следуя данной классификации, можно выделить методы, использующие Евклидово пространство описаний, списки признаков образов и структурное представление образов.

Методы категории «списки признаков» опираются на возможность распознавания объектов на основе наличия в них некоторых характерных признаков. Методы данного класса являются в большой степени эвристическими. Их эффективность определяется правильностью выбора набора рассматриваемых признаков. Структурный подход применяется к задачам распознавания, в которых важна информация, описывающая структуру каждого объекта. Рассматриваемые в этом классе задач объекты обычно сложны и число требуемых признаков велико.

Распознавание при использовании методов, работающих с Евклидовым пространством, основывается на проведении ряда математических вычислений над полным множеством точек изображения. Выделяют следующие основные используемые виды правил классификации:

- решающие (дискриминантные) функции;
- функции расстояния;
- функции правдоподобия.

Определение метода вычисления расстояния является основой для многих моделей. Распознаваемый объект рассматривается как неточная копия одного из рассматриваемых.

К достоинствам этого метода можно отнести то, что решение об отнесении объекта к какому-либо заболеванию принимается на основе результатов преобразования входного вектора сетью простых преобразователей.

Известно, что медицинская диагностика представляет собой врачебную экспертизу, основанную в большинстве случаев на анализе экспериментальных данных. Экспериментальные исследования играют существенную роль в медицине. Далеко не всегда математический аппарат, многие результаты могут быть получены и обоснованы теоретически, на базе существующего эмпирического материала. Зачастую единственным способом подтверждения справедливости гипотезы и результатов теоретического исследования является эксперимент. При дифференциальной диагностике лекарственной болезни неотъемлемой частью экспериментальных данных являются данные клинических лабораторных исследований. С целью обеспечения качественного результата анализа клинических лабораторных показателей при диагностике лекарственной болезни необходимо применение робастных статистических процедур [3].

Целью исследования является разработка технологии на основе метода дифференциальной диагностики лекарственной болезни, базирующегося на методе, работающем с евклидовым пространством и робастными статистическими процедурами, которая позволит по данным клинических лабораторных анализов поставить верный диагноз.

Разработка технологии дифференциальной диагностики лекарственной болезни

Для решения поставленной задачи была исследовано две совокупности объектов: обучающая, X , и проверочная, Y , (всего 1004 пациента). Обучающая выборка разделялась на восемь групп: 1-я группа – пациенты с атопическим дерматитом; 2-я – пациенты с герпетиформным дерматитом Дюринга; 3-я – с лекарственной болезнью; 4-я – с псориазом; 5-я – с экземой; 6-я – со склеродермией, 7-я – с красной волчанкой; 8-я – с микозом.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, которое включало измерение 94 лабораторных показателей (показатели иммунологического, аллергологического, биохимического и общеклинического исследований) и 23 качественных показателя, полученных в результате опроса и осмотра больного, на основании которых были определены наиболее значимые для выявления принадлежности объектов (пациентов) к одной из предполагаемых групп.

Технология дифференциации лекарственной болезни с другими распространенными дерматозами может быть представлена следующим образом.

На первом этапе проводится кодирование качественных и количественных показателей. Для определения признаков, которые существенно влияют на процесс дифференциальной диагностики лекарственной болезни, было исследовано 117 признаков.

Затем был проведен описательный анализ данных и рассчитана граничная ошибка выборки.

На следующем этапе осуществлялся выбор информативных для дифференциации лекарственной болезни показателей s_j путем проведения дискриминантного анализа.

Были выявлены 12 информативных для дифференциальной диагностики лекарственной болезни показателей: содержание в сыворотке крови Т-локазателей (СД3), Т-лимфоцитов хелперов (СД4), Т-цитотоксичных клеток (СД 8); В-лимфоцитов (СД 19); интерлейкина 2 (ИЛ 2); интерлейкина 6 (ИЛ 6), полипептида эндотелина-1; процентное соотношение сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле крови; содержание в сыворотке крови иммуноглобулина А (Ig А); иммуноглобулина М (Ig М); иммуноглобулина G (Ig G), общего иммуноглобулина Е (Ig Е).

После этого определялась степень выраженности информативных показателей γ_{ijk} при каждом из дифференцируемых состояний путем сравнения результатов лабораторных исследований каждого пациента обучающей выборки с нормой (i – порядковый номер нозологической единицы, j – порядковый номер диагностического признака, k – порядковый номер степени выраженности показателя).

Далее определялась частота встречаемости в обучающей выборке каждой из рассматриваемых степеней выраженности показателя при каждом из дифференцируемых состояний, χ_{ijk} .

Затем проводилось определение коэффициентов вероятности проявления каждой степени выраженности показателей при каждом из дифференцируемых состояний, α_{ijk} , путем расчета отношения количества пациентов с данной степенью выраженности к количеству пациентов с данным заболеванием:

$$\alpha_{ijk} = \frac{\chi_{ijk}}{P_i}.$$

Далее производилось вычисление весовых коэффициентов j -го симптома при диагностике i -го заболевания, δ_{ij} , методом экспертного оценивания. Было проведено полное попарное сопоставление, которое позволяет избежать случайных ошибок, а также выявить экспертов, мнения которых непостоянны.

В экспертном оценивании принимали участие пять экспертов. Расчет весовых коэффициентов δ_{ij} производился по формуле:

$$\delta_{ij} = \sum_{g=1}^G Z_g \frac{F_{ijg}}{G},$$

где G – количество экспертов, принявших участие в экспертном оценивании;

g – порядковый номер эксперта;

Z_g – коэффициент значимости мнения g -го эксперта, учитывающий психическое состояние экс-

перта, его компетентность и авторитет;

F_{ijg} – частота предпочтения g -м экспертом j -го диагностического показателя при диагностике i -го дерматоза, определяемая как:

$$F_{ijg} = \frac{K_{ijg}}{C},$$

где K_{ijg} – число предпочтений g -м экспертом j -го показателя при диагностике i -го дерматоза;

C – общее число суждений одного эксперта, связанное с числом диагностических показателей, m , соотношением:

$$C = m(m-1),$$

где m – количество взвешиваемых диагностических показателей.

На следующем этапе определялись робастные оценки средних значений диагностических показателей в каждой группе путем расчета M -оценок Хьюбера, Θ_{ijk} [3].

Затем вычислялись значения коэффициентов a_{ijk} :

$$a_{ijk} = \alpha_{ijk} \Theta_{ijk}.$$

Полученные значения коэффициентов a_{ijk} представлены в табл. 1.

После этого вычисляются коэффициенты вариативности j -го симптома при i -м заболевании, ψ_{ij} , и интегральных весовых коэффициентов, w_{ij} :

$$w_{ij} = \psi_{ij} \cdot \delta_{ij} \cdot \xi_j,$$

где $\xi_j = \gamma_{ijk}$ при $\beta_{jk}=1$, и $\xi_j = 0$ при $\beta_{jk}=0$;

$N = \{\gamma_{ijk}\}$ – вектор-массив коэффициентов выраженности симптома (по сравнению с нормой). Если показатель ниже нормы $\gamma_{ijk}=1$, в норме – $\gamma_{ijk}=2$, выше нормы – $\gamma_{ijk}=3$.

Полученные значения коэффициентов w_{ij} представлены в табл. 2.

Затем осуществляется уточнение полученных коэффициентов путем реализации эволюционной стратегии с целью минимизации ошибки дальнейшей идентификации состояния пациента [4].

На следующем этапе происходит анализ результатов лабораторных исследований диагностируемого пациента.

Сначала полученные значения диагностических показателей сравниваются с нормой и определяется степень их выраженности. Затем заполняется матрица наличия (отсутствия) k -й выраженности j -го симптома у пациента, $B = \{\beta_{jk}\}$ и определяются коэффициенты b_j (табл. 3).

Затем происходит определение коэффициентов конфронтации признаков дерматопатологии пациента с прототипами дерматозов, t_i . При наличии конфликта между признаками i -го заболевания и значениями показателей у пациента $t_i=1000$, иначе, $t_i=1$ (табл. 4).

Таблица 1

Коэффициенты a_{ijk} при каждом из дифференцируемых состояний

Показатель, s_j	k	Значение коэффициентов a_{ijk}							
		Диагноз							
		Атопический дерматит	Дерматит Дюринга	Лекарственная болезнь	Псориаз	Экзема	Склеродермия	Красная волчанка	Микоз кожи
IgA	1	0,01	0,01	0,01	0,17	0,01	0,03	0,04	0,03
	2	0,02	0,02	0,01	0,01	0,26	0,13	0,04	0,03
	3	2,57	1,78	2,49	2,20	1,60	2,02	1,89	2,05
IgM	1	0,01	0,01	0,01	0,00	0,07	0,02	0,02	0,01
	2	0,01	0,01	0,01	0,05	0,08	0,05	0,02	0,02
	3	1,80	1,21	1,62	1,40	1,07	1,46	1,55	1,27
IgG	1	0,09	0,09	0,07	0,03	1,29	0,33	0,22	0,16
	2	0,09	0,10	0,08	0,03	0,10	0,57	0,24	0,18
	3	18,83	20,62	17,15	12,69	11,44	14,95	17,56	15,26
IgE	1	0,51	0,27	0,00	0,78	3,58	0,49	0,58	0,45
	2	28,47	11,53	0,30	3,39	8,92	14,73	11,71	18,76
	3	1,67	27,58	61,72	48,71	17,23	25,94	44,17	15,03
Segm	1	1,25	0,94	0,96	0,14	0,24	5,92	1,09	0,71
	2	55,59	59,05	57,82	51,65	64,37	52,95	65,79	47,89
	3	1,53	1,63	1,16	9,30	1,17	3,07	1,77	1,37
IL_2	1	0,20	0,23	0,17	0,06	0,11	0,38	0,49	0,36
	2	0,23	1,37	0,21	0,37	0,51	1,96	0,58	0,88
	3	44,71	46,97	59,25	42,89	67,87	55,64	61,35	68,35
IL_6	1	0,16	0,18	0,13	0,05	0,08	0,30	0,37	0,27
	2	0,17	0,81	0,15	0,36	0,19	0,71	0,44	0,32
	3	61,64	61,14	41,80	56,37	38,81	38,93	56,32	46,34
CD_3	1	8,22	8,95	422,70	2,45	4,32	32,10	80,75	14,88
	2	8,64	55,17	6,90	10,47	4,52	133,03	125,53	75,56
	3	2421,42	1839,25	7,24	2415,20	2446,12	1256,50	953,96	1594,70
CD_4	1	2,94	3,00	291,17	0,85	1,40	17,56	7,45	10,95
	2	6,42	14,08	2,50	5,88	1,74	43,44	15,99	41,04
	3	740,73	743,93	3,38	756,41	772,10	419,73	425,11	528,24
CD_8	1	2,63	2,68	1,97	0,79	1,28	9,87	5,13	3,99
	2	2,72	8,99	6,48	4,14	3,06	26,54	6,95	57,04
	3	866,99	794,27	757,42	758,63	870,10	475,28	459,40	492,77
CD_19	1	2,12	2,31	1,74	0,62	1,11	3,91	5,21	3,73
	2	7,44	2,65	8,01	5,17	2,48	9,06	12,10	12,98
	3	658,13	676,61	637,77	651,43	667,98	533,53	576,06	571,09
Endot_1	1	0,05	0,00	0,05	0,01	0,03	0,10	0,00	0,00
	2	0,19	7,40	0,21	0,06	0,19	0,31	0,22	7,80
	3	16,37	0,27	16,83	17,61	16,22	14,69	18,18	0,62

Диагноз пациента с заболеванием кожи, y_p , может быть определен согласно разработанной в [5] математической модели:

$$D_p = f(X, y_p) = \arg \text{extrp}(A_i, B_p, W_i, T_i).$$

Далее определяется значение целевой функции для каждого из дифференцируемых состояний:

$$\rho_i(A_i, B_p, W_i, T_i) = t_i \sum_{j=1}^m w_{ij} \sqrt{(a_{ijk} - b_j)^2} \rightarrow \min_p.$$

Таблица 2

Интегральные весовые коэффициенты, w_{ij}

№	Показатель, s_j	Значение интегральных весовых коэффициентов, w_{ij}							
		Диагноз							
		Атопический дерматит	Дерматит Дюринга	Лекарственная болезнь	Псориаз	Экзема	Склеродермия	Красная волчанка	Микоз кожи
1	IgA	0,0073	0,0059	0,0034	0,0116	0,0469	0,0332	0,0144	0,0251
2	IgM	0,0019	0,0075	0,0023	0,0116	0,0383	0,0700	0,0168	0,0076
3	IgG	0,0626	0,0162	0,0207	0,0086	0,0145	0,0120	0,0311	0,0067
4	IgE	0,0559	0,0146	0,0006	0,0263	0,0236	0,0180	0,0125	0,0404
5	Segm	0,0092	0,0110	0,0020	0,0086	0,0206	0,0439	0,0726	0,0684
6	IL_2	0,0050	0,0044	0,0183	0,0052	0,0244	0,0050	0,0058	0,0007
7	IL_6	0,0144	0,0062	0,0050	0,0231	0,0709	0,0008	0,0016	0,0030
8	CD_3	0,0003	0,0095	0,0190	0,0003	0,0046	0,0217	0,0107	0,0001
9	CD_4	0,0006	0,0004	0,0229	0,0010	0,0081	0,0463	0,0025	0,0281
10	CD_8	0,0003	0,0028	0,0047	0,0003	0,0022	0,0520	0,0468	0,0324
11	CD_19	0,0028	0,0075	0,0003	0,0010	0,0085	0,0084	0,0073	0,0067
12	Endot_1	0,0091	0,0096	0,0042	0,0843	0,0305	0,0321	0,0205	0,0113

Таблица 3

Значения коэффициентов b_j у пациентов

Показатель, s_j	Пациент 19		Пациент 66		Пациент 104	
	Значение показателя, b_i	Степень выраженность показателя, γ_{ijk}	Значение показателя, b_i	Степень выраженность показателя, γ_{ijk}	Значение показателя, b_i	Степень выраженность показателя, γ_{ijk}
IgA	2,40	3	2,50	3	2,60	3
IgM	1,80	3	1,30	3	2,10	3
IgG	15,20	3	17,50	3	15,70	3
IgE	58,00	3	51,20	3	91,00	3
Segm	45,00	1	46,00	1	53,00	2
IL_2	68,20	3	33,80	3	73,40	3
IL_6	36,20	3	27,50	3	39,50	3
CD_3	428,90	1	429,20	3	429,50	1
CD_4	295,90	1	296,80	3	296,50	1
CD_8	782,10	3	782,30	3	782,60	3
CD_19	684,20	3	650,20	3	685,60	3
Endot_1	17,10	3	5,60	1	17,60	3

Таблица 4

Значения коэффициентов конформации признаков дерматопатологии пациентов с прототипами дерматозов

Дифференцируемые состояния	Значения коэффициентов конформации		
	Пациент 19	Пациент 66	Пациент 104
Атопический дерматит	1	1	1
Дерматит Дюринга	1	1000	1
Лекарственная болезнь	1	1	1
Псориаз	1	1	1
Экзема	1	1	1
Склеродермия	1	1	1
Красная волчанка	1	1000	1
Микоз кожи	1	1000	1

Значения целевой функции при дифференциации состояний пациентов приведены в табл. 5. Минимальному значению целевой функции соответствует патология пациента.

Соответственно полученным диагнозам паци-

ентам были назначены лечебные мероприятия. В результате была достигнута ремиссия у пациентов 66 и 104, а пациент 19 выздоровел. Таким образом, разработанная технология позволяет проводить качественную диагностику лекарственной болезни.

Таблица 5

Значения целевой функции у пациентов

Дифференцируемые состояния	Значения целевой функции у пациентов		
	№ 19	№ 66	№ 104
Атопический дерматит	4,66	4,20	6,08
Дерматит Дюринга	5,62	5551,17	5,70
Лекарственная болезнь	0,68	1,04	0,72
Псориаз	1,76	2,12	2,17
Экзема	6,87	8,36	7,02
Склеродермия	41,20	41,06	40,23
Красная волчанка	23,88	23787,02	22,08
Микоз кожи	23,19	22724,22	21,89

Выводы

Разработанная технология позволяет с высокой точностью дифференцировать лекарственную болезнь от атопического дерматита, герпетиформного дерматита Дюринга, псориаза, экземы, склеродермии, красной волчанки и микоза кожи, а также открывает возможности дифференциальной диагностики других заболеваний кожи. Совокупность методов экспертного оценивания, отбора информативных признаков, робастных статистических процедур, эволюционных стратегий, идентификации состояния пациента обеспечивают высокое качество получаемого решения.

Список литературы

1. Симанков В.С. Адаптивное управление сложными системами на основе теории распознавания образов / В.С. Симанков, Е.В. Луценко. – Краснодар: Техн. ун-т Кубан. гос. технол. ун-та, 1999. – 318 с.
2. Первушин Е.А. Обзор основных методов распознавания / Е.А. Первушин // Математические структуры и моделирование. – 2011. – № 24. – С. 41-54.

3. Высоцкая Е.В. Применение робастных статистических процедур для анализа данных лабораторных исследований пациентов с дерматопатологией / Е.В. Высоцкая // Бионика интеллекта. – 2013. – №2(81). – С. 130-135.

4. Высоцкая Е.В. Оптимизация диагностических коэффициентов для дифференциальной диагностики распространенных дерматозов путем применения эволюционной стратегии / Е.В. Высоцкая, Э.Н. Солошенко, А.И. Печерская // Бионика интеллекта. – 2012. – № 2 (79). – С. 63-67.

5. Высоцкая Е.В. Формализация задачи и синтез математической модели дифференциальной диагностики распространенных дерматозов / Е.В. Высоцкая, В.А. Клименко, А.И. Печерская // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2012. – №2/4 (56). – С. 27-30.

Поступила в редколлегию 3.12.2013

Рецензент: д-р физ.-мат. наук, проф. А.И. Бых, Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков.

ТЕХНОЛОГІЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЛІКАРСЬКОЇ ХВОРОБИ

О.В. Висоцька

В статті розроблено технологію диференційної діагностики лікарської хвороби, що дозволяє диференціювати дану патологію з атопічним дерматитом, герпетиформним дерматитом Дюринга, псориазом, екземою, склеродермією, червоним вовчаком та мікромом шкіри. Розроблена технологія поєднує вибір інформативних ознак, робастні статистичні процедури та ідентифікацію стану пацієнта.

Ключові слова: диференційна діагностика, лікарська хвороба, математична модель, технологія.

TECHNOLOGY FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DRUG DISEASE

E.V. Vysotskaya

In article the technology for differential diagnosis of drug disease was developed and allows us to differentiate this pathology with atopic dermatitis, Dühring dermatitis herpetiformis, psoriasis eczema, scleroderma, lupus erythematosus and mycosis of the skin. The developed technology combines selection of informative features, robust statistical procedures and identification of the patient's condition.

Keywords: differential diagnosis, drug disease, mathematical model, technology.