

УДК 519.816:616-0.79.4

У статті вирішена задача диференціальної діагностики пацієнтів шляхом комплексного застосування базової теорії ігор, лінійного програмування і методу сполучених градієнтів. Використання запропонованого авторами підходу до диференціації діагнозів, що мають подібні клінічні прояви, дає лікарю можливість не тільки визначити діагноз пацієнта, але й зважити імовірності діагностичних помилок, що дозволяє підвищити ефективність прийняття лікарських рішень

Ключові слова: прийняття рішень, диференціальна діагностика, теорія ігор, метод сполучених градієнтів, лінійне програмування

В статье решена задача дифференциальной диагностики пациентов путем комплексного применения базовой теории игр, линейного программирования и метода сопряженных градиентов. Использование предложенного авторами подхода к дифференциации диагнозов, имеющих схожие клинические проявления, дает врачу возможность не только определить диагноз пациента, но и взвесить вероятности диагностических ошибок, что позволяет повысить эффективность принятия врачебных решений

Ключевые слова: принятие решений, дифференциальная диагностика, теория игр, метод сопряженных градиентов, линейное программирование

ПРИНЯТИЕ МЕДИЦИНСКИХ РЕШЕНИЙ В УСЛОВИЯХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ

Е. В. Высоцкая

Кандидат технических наук, профессор*

E-mail: evisotska@mail.ru

А. И. Довнар

Кандидат технических наук, доцент*

E-mail: dov-alexandr@yandex.ru

А. И. Печерская

Кандидат технических наук*

E-mail: pecherskaya.a@mail.ru

*Кафедра биомедицинской инженерии
Харьковский национальный университет
радиоэлектроники
пр. Ленина, 14, г. Харьков, Украина, 61166

1. Введение

Медицинская сфера деятельности человека связана с принятием решений в условиях неполной информации.

Часто врачу приходится принимать решения в условиях недостаточных знаний относительно ситуации, так как организм человека является сложной высокоорганизованной биологической системой, находящейся в постоянном взаимодействии с изменяющимися условиями окружающей среды и обладающей способностью саморегуляции и саморазвития. Неопределенность связей между признаками, симптомами и заболеваниями придает медицинской диагностике вероятностный характер и является причиной диагностических ошибок [1]. Ошибки в диагнозе зарождаются на разных этапах диагностического процесса. Различают следующие 6 стадий: сбор анамнеза, объективное исследование больного, стадия дифференциальной диагностики (диагноз болезни по С. П. Боткину), прижизненные патофизиологический и патологоанатомический диагнозы, диагноз больного (по С. П. Боткину) и прогноз заболевания [2].

Современная медицинская теория и практика требует применения адекватных математических методов и моделей, использование которых позволяет получить количественные оценки различных диа-

гностических показателей, минимизировать ошибки на всех этапах диагностического процесса и принять обоснованные решения.

2. Анализ литературных данных и постановка проблемы

В арсенале учёных существует немало методов и средств, которые используются для принятия решений. Все их можно разделить на две группы: формализованные (математические) и неформализованные (эвристические). Формализованные методы, основанные на получении количественных результатов вычислений, используются при разрешении хорошо структурированных и частично слабоструктурированных проблем для оценки вариантов решений, выбора и обоснования оптимального варианта. Неформализованные методы используются при разрешении сложных слабоструктурированных и неструктурированных проблем для генерирования вариантов решений, их анализа и оценки, выбора и обоснования наилучшего решения.

Формализованные методы обоснования медицинских решений базируются на математическом аппарате исследования операций (теории вероятностей, теории игр, математическом программировании и др.).

Теоретико-игровые методы предназначены для обоснования решений в условиях неопределенности (неполноты, неясности) данных ситуации [3].

У истоков разработки общей теории игр стоят такие зарубежные ученые, как Ф. Шиллер, Г. Спенсер, К. Гросс, а также Г. В. Плеханов, П. Ф. Лесгафт, Л. С. Выготский, А. Н. Леонтьев и др. В настоящее время эта теория является, с одной стороны, достаточно абстрактным математическим направлением, с другой стороны – довольно эффективным инструментом анализа и исследования медицинских, технических и других проблемных ситуаций. Ее аппарат используется для анализа ситуаций, связанных с необходимостью принятия решений, риском и неопределенностью [4].

В медицине теория игр применяется как при подготовке специалистов, так и в клинической практике.

К преимуществам игровых технологий при подготовке высококвалифицированных медицинских работников можно отнести то, что данные технологии обуславливают заинтересованность каждого из участников игрового взаимодействия в более глубоком знании изучаемой проблемы, создают предпосылки для формирования и совершенствования профессионального мастерства, активизируют творческий потенциал. Кроме того, в процессе проведения деловой игры участники получают возможность на практике применить усвоенные профессиональные знания и умения, сформировать навыки решения профессиональных проблем и накопить опыт профессиональной деятельности [5].

Известны несколько вариантов игр, моделирующих условия интеллектуальной профессиональной деятельности врача. Основной формой медицинской игры, направленной на распознавание болезней и исцеление больного, является игра "врач–больной". Следующий тип игры – "консилиум". Эта игра отличается тем, что, не считая лечащего врача, в игре участвуют консультанты – врачи различных специальностей. Медицинская игра "палатный врач" отличается тем, что в данном случае врач ведет несколько больных. При этом каждый из этих больных может находиться на различных стадиях обследования и лечения, иметь различные стадии заболеваний. Эта игра может быть проще, либо сложнее, в зависимости от того, будет ли палатный врач иметь дело с многопрофильными больными, например кардиологическими, пульмонологическими, или разнопрофильными, когда в палате общего отделения концентрируются больные с разной патологией различных органов и систем.

Существует еще два варианта медицинских игр: «специализированное отделение стационара», когда врач имеет дело с однопольными больными, и «общее отделение», к примеру, общетерапевтическое, общехирургическое отделение больницы, где врач лечит больных с поражением различных органов и систем. Эти две игры различаются от игры "палатный врач" тем, что в данном случае кроме чисто клинических задач, возникают организационные трудности взаимодействия с различными специалистами: заведующим отделением, вспомогательными, клиническими, инструментальными и лабораторными службами. Известны также различные учебные игры "поликлиника", "больница", "больнично-поликлиническое отделение", являющиеся еще и организационными.

Известен ряд примеров применения математической теории игр в клинической практике [6–8]. Так, в [8] был рассмотрен теоретический материал, на основе которого была построена модель игры, описывающая возможную ситуацию в больнице. Модель включала в себя набор стратегий игрока (врача) и набор состояний природы (болезни), а также матрицу «выигрышей» игрока (матрицу вероятностей летального исхода). Больной находится в одном из трех (недиагностируемых) состояний {П1, П2, П3}, которые соответствуют трем несовместимым заболеваниям:

П1 – острое заболевание, при котором срочная операция необходима;

П2 – заболевание, при котором срочная операция не требуется;

П3 – заболевание, при котором срочная операция противопоказана.

Врачу необходимо принять решение, проводить ли срочную хирургическую операцию. При этом у него имеется две стратегии:

A1 – проводить срочное оперативное вмешательство;

A2 – отказаться от срочной операции (исхода).

Для определения стратегии игрока при наличии заданных вероятностей согласно критерию Лапласа и Байеса в результате анализа матрицы эффективности было найдено оптимальное решение.

Сущность научно обоснованных методов принятия решений при неполноте информации о факторах, влияющих на состояние организма человека, можно представить следующим образом. Задача принятия решения интерпретируется как задача нахождения решения в игре двух сторон, одной из которых являются знания врача, другой – факторы, влияющие на состояния пациента, которые принято также называть "природой" [9]. Следует иметь в виду, что в любой конкретной операции природа не является носителем чьих-либо интересов.

Методы принятия решений в играх с природой зависят от того, известны или нет вероятности состояний (стратегий) природы.

Применение методов теории игр при решении задачи дифференциальной диагностики позволит оценить каждое из возможных решений врача, определить его преимущества и недостатки, и, в конечном счете, принять до конца продуманное взвешенное решение.

В настоящее время наблюдается тенденция к синтезу некоторых областей теории игр из других областей принятия оптимальных решений.

Целью работы является определение дифференциального диагноза пациента путем комплексного применения базовой теории игр, линейного программирования и метода сопряженных градиентов.

3. Принятие решений при дифференциальной диагностике заболеваний человека

Врач может поставить диагноз пациенту, анализируя m диагностических показателей s_j . Пациент u , может случайным образом иметь один из n диагнозов x_i .

В общем случае игра двух сторон может быть задана в виде множества:

$$G = \{x, s, Z(x, s)\}, \quad (1)$$

где x – множество стратегий 1-ой стороны (множество диагнозов); s – множество стратегий 2-ой стороны (множество проявлений заболеваний, множество диагностических показателей); Z – платеж (цена игры), который может быть задан в виде матрицы невязок:

$$z_{ij} = w_{ij} |a_{ij}^* - b_j|, \tag{2}$$

$i \in (\overline{1, n})$ – порядковый номер заболевания; $j \in (\overline{1, m})$ – порядковый номер диагностического признака; $a_{ij}^* = a_{ij\xi} |_{\xi=const}$ – диагностические коэффициенты, описывающие прототип i -го заболевания в котором выраженность показателей соответствует их выраженности у диагностируемого пациента; $\xi \in (\overline{1, \Xi})$ – порядковый номер выраженности диагностического признака; b_j – диагностические коэффициенты, описывающие проявление j -го симптома у пациента; w_{ij} – вектор интегральных диагностических коэффициентов для j -го признака при диагностике i -го заболевания.

Тогда платежная матрица игры задается следующим образом табл. 1.

Таблица 1

Платежная матрица игры

Множество стратегий	S_1	S_2	...	S_m
X_1	Z_{11}	Z_{12}	...	Z_{1m}
X_2	Z_{21}	Z_{22}	...	Z_{2m}
...
X_n	Z_{n1}	Z_{n2}	...	Z_{nm}

Наилучшим в условиях имеющейся информации о состоянии пациента будет тот диагноз, при котором будут минимальные средние невязки, то есть:

$$F = \sum_{i=1}^n P(x_i) \sum_{j=1}^m t_j * z_{ij} \rightarrow \min, \tag{3}$$

где $P(x_i) \in \overline{0,1}$ – вероятность i -го заболевания у диагностируемого пациента, t_j – коэффициент конфронтации значений j -го признака у пациента и при i -м заболевании.

Решение матричной игры сводится к задаче линейного программирования с целевой функцией F . Условия и ограничения задачи имеют следующий вид:

$$F(p) \rightarrow \min_p \begin{cases} \sum_i p_i \geq 1 \\ p_i \leq \max_j \alpha_{ij\xi} \\ p_i \geq 0 \\ i = \overline{1, n} \quad j = \overline{1, m}, \end{cases}$$

где $\alpha_{ij\xi} \in [0,1]$ – нормированный показатель проявления ξ -ой степени выраженности j -го диагностического признака при i -м заболевании [10].

Данная постановка представляет собой задачу линейного программирования. В силу того, что размерность задачи может быть велика, предлагается решать ее универсальным методом сопряженных градиентов. Для этого задача линейного программирования предельно сводится к задаче без ограничений исполь-

зованием штрафных функций. В результате такого преобразования она становится сильно овражной. Именно в таких условиях хорошую скорость сходимости к решению проявляет метод сопряженных градиентов.

В результате решения задачи определяются вероятности наличия дифференцируемых заболеваний у пациента.

4. Дифференциальная диагностика заболеваний кожи

На основании клинического обследования была проведена дифференциальная диагностика таких заболеваний, как атопический дерматит, герпетиформный дерматит Дюринга, лекарственная болезнь, псориаз, экзема, склеродермия, красная волчанка, микоз у 590 пациентов.

Большое значение для оценки состояния здоровья пациента имеет полнота и качество характеристических признаков. Однако, в связи с большой сложностью объекта исследования (большой набор физиологических процессов, большой набор разнородных показателей и т. д.) обычно используют отдельные информативные параметры или некоторую их совокупность, наилучшим образом описывающую состояние здоровья организма человека. Для оценки информативности использовался метод дискриминантных функций [10]. Из 117 признаков s_j выбрано 12 информативных: S_1 – содержание в сыворотке крови Т-лимфоцитов, S_2 – содержание в сыворотке крови Т-лимфоцитов хелперов, S_3 – содержание в сыворотке крови Т-цитотоксичных клеток; S_4 – содержание в сыворотке крови В-лимфоцитов; S_5 – содержание в сыворотке крови интерлейкина 2; S_6 – содержание в сыворотке крови интерлейкина 6, S_7 – полипептида эндотелина-1, S_8 – процентное соотношение сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле крови; S_9 – содержание в сыворотке крови иммуноглобулина А; S_{10} – содержание в сыворотке крови иммуноглобулина М; S_{11} – содержание в сыворотке крови иммуноглобулина G, S_{12} – содержание в сыворотке крови общего иммуноглобулина Е.

Рассмотрим в качестве примера дифференциальную диагностику пациента № 27 с дерматопатологией.

Значения диагностических показателей у диагностируемого пациента приведены в табл. 2.

Таблица 2

Значения диагностических показателей у пациента

Показатель, s_j	Значение показателя у пациента, b_j	Степень выраженности показателя у пациента, ξ
S_1	2,4	3
S_2	1,8	3
S_3	15,2	3
S_4	58	3
S_5	45	1
S_6	68,2	3
S_7	36,2	3
S_8	428,9	1
S_9	295,9	1
S_{10}	782,1	3
S_{11}	684,2	3
S_{12}	17,1	3

Таблица 5

Значения диагностических коэффициентов a_{ij}^* , описывающие прототип i -го заболевания, приведены в табл. 3.

Таблица 3

Значения коэффициентов a_{ij}^*

Показатель, s_j	ζ_j	Диагноз							
		x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8
S_1	3	2,57	1,78	2,49	2,20	1,60	2,02	1,89	2,05
S_2	3	1,80	1,21	1,62	1,40	1,07	1,46	1,55	1,27
S_3	3	18,83	20,62	17,15	12,69	11,44	14,95	17,56	15,26
S_4	3	1,67	27,58	61,72	48,71	17,23	25,94	44,17	15,03
S_5	1	1,25	0,94	0,96	0,14	0,24	5,92	1,09	0,71
S_6	3	44,71	46,97	59,25	42,89	67,87	55,64	61,35	68,35
S_7	3	61,64	61,14	41,80	56,37	38,81	38,93	56,32	46,34
S_8	1	8,22	8,95	422,70	2,45	4,32	32,10	80,75	14,88
S_9	1	0,16	0,18	0,13	0,05	0,08	0,30	0,37	0,27
S_{10}	3	866,99	794,27	757,42	758,63	870,10	475,28	459,40	492,77
S_{11}	3	658,13	676,61	637,77	651,43	667,98	533,53	576,06	571,09
S_{12}	3	16,37	0,27	16,83	17,61	16,22	14,69	18,18	0,62

Значения интегральных диагностических коэффициентов w_{ij} для j -го признака при диагностике i -го заболевания приведены в табл. 4.

Таблица 4

Значения интегральных диагностических коэффициентов w_{ij}

Показатель, s_j	Диагноз							
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8
s_1	0,0869	0,0682	0,0404	0,1617	0,5489	0,4191	0,1826	0,3080
s_2	0,0242	0,1001	0,0316	0,1511	0,8316	0,9570	0,2299	0,1012
s_3	0,8041	0,2376	0,2667	0,1199	0,2750	0,1967	0,3960	0,0891
s_4	0,4917	0,2607	0,0068	0,5137	0,7161	0,3271	0,2018	0,6310
s_5	0,1023	0,1364	0,0275	0,0990	0,1738	0,5137	0,6798	0,7843
s_6	0,0759	0,0440	0,2746	0,0561	0,2644	0,0627	0,0792	0,0099
s_7	0,1716	0,0913	0,0642	0,2651	0,7700	0,0088	0,0187	0,0341
s_8	0,0033	0,0957	0,1802	0,0033	0,0407	0,2376	0,1188	0,0011
s_9	0,0066	0,0044	0,2167	0,0099	0,0726	0,4741	0,0297	0,3454
s_{10}	0,0033	0,0319	0,0606	0,0033	0,0275	0,5687	0,4631	0,3982
s_{11}	0,0385	0,0935	0,0036	0,0110	0,0990	0,0814	0,0924	0,0770
s_{12}	0,1166	0,0814	0,0509	0,9669	0,3311	0,3509	0,2277	0,1023

Матрица невязок рассчитанных по формуле (2) на основании данных таблиц 1–3, приведена в табл. 5.

Целевая функция (3), которую необходимо минимизировать, выглядит следующим образом:

$$F = \sum_{i=1}^n t_i * P(x_i) \sum_{j=1}^m z_{ij} = 4,66 * P(x_1) + 5,62 * P(x_2) + 0,68 * P(x_3) + 1,76 * P(x_4) + 6,87 * P(x_5) + 41,20 * P(x_6) + 23,88 * P(x_7) + 23,19 * P(x_8).$$

Матрица невязок

Признак	Диагноз							
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8
s_1	0,0012	0,0037	0,0003	0,0024	0,0375	0,0126	0,0074	0,0089
s_2	0	0,0044	0,0004	0,0047	0,0281	0,0238	0,0042	0,004
s_3	0,2272	0,088	0,0405	0,0216	0,0545	0,003	0,0736	0,0004
s_4	3,1511	0,4433	0,0024	0,2447	0,9603	0,5755	0,1725	1,734
s_5	0,4021	0,4853	0,0875	0,3872	0,9212	1,7136	3,1865	3,0295
s_6	0,1175	0,0928	0,1638	0,131	0,0079	0,0624	0,0396	0,0001
s_7	0,3661	0,1555	0,0279	0,4662	0,1849	0,0022	0,0317	0,0302
s_8	0,1178	3,9939	0,1179	0,1299	1,9327	8,6231	3,7177	0,045
s_9	0,1728	0,1041	0,1081	0,2846	2,3912	12,874	0,7219	8,0111
s_{10}	0,0238	0,0338	0,1163	0,0071	0,1911	15,959	15,112	9,3775
s_{11}	0,0722	0,0573	0,0139	0,0333	0,1373	1,2713	0,7859	0,7596
s_{12}	0,0066	0,1617	0,0012	0,0432	0,0269	0,0774	0,022	0,1862
$\max z_{ij}$	3,1511	3,9939	0,1638	0,4662	2,3912	15,959	15,112	9,3775

Значения коэффициентов α_{ijs} , влияющие на ограничения поставленной диагностической задачи, были определены по обучающей выборке.

Было установлено, что минимальное значение целевой функции достигается при

$$P(x_1) = 0,0869; P(x_2) = 0; P(x_3) = 0,8; P(x_4) = 0,1131;$$

$$P(x_5) = 0; P(x_6) = 0; P(x_7) = 0; P(x_8) = 0.$$

Таким образом, с вероятностью 0,8 можно сказать, что диагнозом пациента является заболевание x_3 – лекарственная болезнь. С вероятностью 0,1131 можно диагностировать псориаз, а с вероятностью 0,0869 – atopический дерматит. Остальные пять заболеваний с состоянием пациента не идентифицируются.

5. Выводы

Задача определения дифференциального диагноза пациента была решена путем комплексного применения базовой теории игр, линейного программирования и метода сопряженных градиентов.

На основании клинического обследования была проведена дифференциальная диагностика таких заболеваний, как atopический дерматит, герпетический дерматит Дюринга, лекарственная болезнь, псориаз, экзема, склеродермия, красная волчанка, микоз.

В качестве информативных признаков рассматривались содержание в сыворотке крови Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов хелперов, Т-цитотоксичных клеток; В-лимфоцитов; s_5 –интерлейкина 2; интерлейкина 6, полипептида эндотелина-1; процентное соотношение сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле крови; содержание в сыворотке крови иммуноглобулина А; содержание в сыворотке крови иммуноглобулина М; содержание в сыворотке крови иммуноглобулина G, s_{12} – содержание в сыворотке крови общего иммуноглобулина Е.

В результате применения предложенного метода был определен не только диагноз пациента, но и дана возможность врачу взвесить вероятности возможных диагностических ошибок.

Использование предложенного подхода при дифференциации диагнозов, имеющих схожие клиниче-

ские проявления, позволяет повысить результативность (эффективность) принятия решений.

В дальнейшем предполагается приобрести практический опыт дифференциальной диагностики других заболеваний с помощью разработанного метода.

Литература

1. Осипов, А. И. Причины врачебных диагностических ошибок по результатам анализа врачебных дел [Текст] / А. И. Осипов, Ю. Н. Бунин, С. Ю. Кладов, А. С. Соколов, А. Д. Шнайдер // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 2. – С. 56–61.
2. Тетенов, Ф. Ф. Знания и размышления врача в процессе постановки клинического диагноза [Текст] / Ф. Ф. Тетенов, Т. Н. Бодрова // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 1. – С. 55–62.
3. Бодров, В. И. Математические методы принятия решений [Текст] / В. И. Бодров, Т. Я. Лазарева, Ю. Ф. Мартемьянов. – Тамбов: Тамб. гос. тех. ун-та, 2004. – 124 с.
4. Дубина, И. Н. Основы теории экономических игр [Текст] / И. Н. Дубина. – М.: КНОРУС, 2013. – 208 с.
5. Трайнев, В. А. Деловые игры в учебном процессе: методология разработки и практика [Текст] / В. А. Трайнев. – М.: Издательский дом «Дашков и К»: МАН ИПТ, 2005. – 358 с.
6. Martin, M. Can game theory explain invasive tumor metabolism [Text] / M. Martin // Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – № 101 (4). – P. 220–222.
7. Lee, D. Game theory and neural basis of social decision-making [Text] / D. Lee // Nat Neurosci. – 2008. – № 11 (4). – P. 404–409.
8. Riggs, J. E. Medical ethics, logic traps, and game theory: illustrative tale of brain death [Text] / J. E. Riggs // J Med Ethics. – 2004. – Aug. 30 (4). – P. 159–169.
9. Озова, А. А. Теория игр в медицине [Электронный ресурс]: статья / А. А. Озова. – Финансовый университет при Правительстве РФ. – М.: Рос. гос. б-ка, 2008. – Режим доступа: <http://www.scienceforum.ru/2014/pdf/1008.pdf> свободный. – Загл. с экрана.
10. Высоцкая, Е. В. Технология дифференциальной диагностики лекарственной болезни [Текст] / Е. В. Высоцкая // Системы обработки информации. – 2014. – № 1 (117). – С. 204–209.