

На правах рукописи

МАРЧУК
Юрий Владимирович

**МОДЕЛИ, МЕТОДЫ И ПРОГРАММЫ
ДЛЯ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ
ПРОГНОЗА РЕТИНОПАТИИ**

Специальность 05.13.18 - Математическое моделирование, численные методы и
комплексы программ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Екатеринбург – 2012

Работа выполнена в ФГАОУ ВПО «Уральский Федеральный Университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина» и в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Свердловской области детской клинической больнице восстановительного лечения Научно-практическом центре «Бонум»

- Научный руководитель: - доктор технических наук, профессор
Гольдштейн Сергей Людвигович
- Научный консультант: - доктор медицинских наук, профессор
Блохина Светлана Ивановна
- Официальные оппоненты: - доктор физико-математических наук, профессор
Вараксин Анатолий Николаевич
- кандидат физико-математических наук
Турчик Владимир Юрьевич
- Ведущая организация: - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт математики и механики
Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург

Защита состоится 29 мая 2012 г. в 17.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.13 при ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, аудитория I главного учебного корпуса (зал ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Отзыв на автореферат в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, прошу направить по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ученому секретарю университета.

Автореферат разослан 28 апреля 2012 года.

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 212.285.13,
кандидат физ.-мат. наук, профессор

Рогович В.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Существующие медицинские информационные системы прогноза ретинопатии недоношенных новорожденных (МИС ПРН) - одного из тяжелых заболеваний, приводящих ребенка к быстро наступающей слепоте, обеспечивают лишь «грубый» неоперативный прогноз. А для эффективного лечения необходим своевременный прогноз с «тонким» разделением степеней тяжести. Это требует развития прототипа МИС ПРН в части моделей, методов и программного обеспечения.

Теоретическим основам математического моделирования в медицине и применению моделирования для решения актуальных практических задач, в т.ч. в области НИОКР медицинских интеллектуально-информационных систем, посвящены работы как зарубежных ученых (Р. Беллман, Christine L. Tsien, N. Lavgas и др.), так и отечественных (С.А. Айвазян, А.А. Генкин, Е. В. Гублер, В. Дюк, М. Ю. Охтилев, Б. В. Соколов, Л. Б. Штейн, В. Эмануэль, Р. М. Юсупов и др.). Значительный вклад в развитие данной тематики внесён уральской школой (А.Н. Вараксин, С.Л. Гольдштейн, В. С. Казанцев, Н.Н. Красовский, Вл.Д. Мазуров, В.Д. Мазуров и др.).

Результаты применения математического моделирования в медико-биологических исследованиях и их информационно-программная поддержка свидетельствуют о существенном вкладе технических дисциплин в эффективность работы врачей, и особенно-исследователей с объектами высокой сложности.

Диссертация выполнена в рамках социального заказа от медицинских учреждений научно-практического типа на выполнение работ по моделированию и реализации систем информационно-программной поддержки медицинской деятельности в соответствии с программами министерства здравоохранения Свердловской области (тема №1150-пп «Развитие здравоохранения Свердловской области на 2007 – 2015 гг.» от 29.12.2006 г.), кафедры вычислительной техники УрФУ (тема № 3775 «Системная, информационная и компьютерная поддержка нечетких технологий»), грантами правительства Свердловской области (государственный контракт № 7-8/07 от 07.05 2007 г. «Разработка модели медико-социальной профилактики тяжелых нарушений зрительного анализатора у недоношенных детей»), ГБУЗ СО ДКБВЛ Научно-практического центра «Бонум» (договор № 694 от 13.12.2007 «Разработка пакета средств информационно-методической поддержки прогнозирования риска развития ретинопатии у недоношенных детей»).

Объект исследования - модели, методы и программы для развития МИС ПРН.

Предмет исследования - развитие моделей, методов и программ МИС ПРН.

Глобальная цель работы - развитая медицинская информационная система оперативного прогноза тяжелых степеней ретинопатии с выделением промежуточных.

Локальные цели:

- получение нового знания в виде пакета моделей,
- применение пакета моделей для компьютерного решения в виде комплекса программ и его практического использования.

Основные задачи работы

1. Анализ состояния проблематики развития МИС ПРН (литературно-аналитический обзор с выходом на пакет прототипов медицинской информационной системы прогноза и ее подсистем) и определение модернизируемых и дополнительно вводимых ее подсистем и блоков.

2. Создание пакета полужформализованных (концептуальных, системных, структурных, алгоритмических) и математических моделей, необходимых для проектирования нового качества МИР ПРН и последующего программирования.

3. Развитие алгоритмов и методов дискриминантного анализа для «тонкого» разделения факторов с последующей идентификацией тяжелых (между 4 и 5) степеней патологии.

4. Разработка программного обеспечения для развитой МИС ПРН.

5. Инженерная реализация развитой МИС ПРН, ее испытание и внедрение.

Научная новизна

1. Дан анализ факторов, показавший, что

- исходный список факторов, используемых медицинскими специалистами для оценки риска возникновения РН, из порядка 100 наименований, может быть редуцирован методами статистики на порядок до списка информативных; при этом выявленные факторы разделены с помощью дискриминантного анализа на 3 ранга: 4 сильно влияющих и по 3 средне- и слабо влияющих фактора;

- нецелесообразно использование лишь одного из факторов «масса» или «возраст», более информативна совместная массо-возрастная характеристика; применением математической комбинации кластерного анализа и двойной нормировки на плоскости состояний объекта впервые выделены три новых массо-возрастных группы;

- для дитохомического (да/нет) прогнозирования наличия или отсутствия РН достаточно учитывать сильно влияющие факторы; для легкой, средней и тяжелой - средне влияющие факторы, а для «тонкого» прогнозирования (между 1 и 2, а также между 4 и 5 степенями) - мало влияющие факторы.

2. Развита алгоритмы:

- разрешения «пограничных» ситуаций (нахождение объекта в пересечении облаков классов) и получения однозначного ответа, отличающиеся математическими приемами использования операционных характеристик – чувствительно-

сти и специфичности, а именно – вычислением рейтинга и антирейтинга решающих правил;

- применения адаптированного дискриминантного анализа, отличающегося использованием условных (массо-возрастных) классификаций, малоинформативных признаков и разрешенных «пограничных» ситуаций, что позволило перейти от выделения 3-х степеней тяжести к их более «тонкому» разделению на 5 основных, методом идентификации с помощью предложенных продукционных правил;

- математического описания динамики готовности прогноза для прототипных и предлагаемого решений, отличающейся вводом в сигмоидное уравнение настраиваемых параметров времени реагирования и точности оценок.

3. Развита структура и алгоритмы функционирования МИС ПРН, для чего:

- создан (методом критериальных взвешенных оценок аналогов с последующей процедурой отбора) трехранговый пакет научных и корпоративных прототипов, позволивший выявить недостатки системы, ее подсистем и блоков и сгенерировать гипотезы о парирующих эти недостатки новых технических решениях;

- предложен пакет полуформализованных моделей (концептуальных, системных, структурных, алгоритмических) основных объектов исследования, отличающийся строгим синтаксисом и интерпретируемой семантикой, связанной с настройкой на особенности пациента, патологии и деятельности медицинских специалистов;

- получен (из вербальных описаний опыта врачей методами контент-анализа) пакет иерархических кортежных моделей формализованного отражения логики решения основной задачи через вспомогательные и частные.

4. Новые технические решения по теме диссертации защищены:

- патентами на изобретения № 2007144799/14(049084) от 03.12.2007 и № 2011108890/14(012810) от 09.03.2011;

- свидетельствами об официальной регистрации программ для ЭВМ «Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN»: № 2008610460 от 24.01.2008 и № 2009615071 от 16.09.2009.

Практическая значимость работы

Развита МИС ПРН может применяться в медицинских учреждениях соответствующего профиля. Она прошла испытания и передана в ОДКБ №1 и в НПЦ «Бонум» г. Екатеринбург (имеются акты внедрения).

Модели, методы и программы используются в учебном процессе по направлению «Информационные системы и технологии в медицине» на кафедре вычислительной техники ФГАОУ ВПО УрФУ, а также - на кафедре педиатрии ФПК и ПП ГОУ ВПО УрГМА Росздрава, г. Екатеринбург (имеются акты внедрения).

Методы исследования

В ходе решения задач исследования использовали методы системотехники и системологии, математического моделирования, многомерного анализа данных, теории распознавания образов, статистического анализа, экспертных оценок, опроса и обработки экспертных данных, вычислительного эксперимента, объектно-ориентированного программирования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Созданный пакет научных и корпоративных прототипов МИС РН, обладающих структурно - функциональной и параметрической неполнотой, может быть надежной основой для сравнения с требованиями к задаче и необходимого развития ее структуры и алгоритмов функционирования в части модификации четырех прототипных подсистем (выявления специфики и объединения данных, прогноза профильными специалистами, оценки прогноза, прогноза профильными специалистами при поддержке медицинской инженерии) и введения новой - прогноза «тонких» степеней, а также их блоков.

2. Коротко-иерархически представленная логика решения нечеткой по исходной постановке задачи развития МИС ПРН, а также полуформализованные (концептуальные, системные, структурные, алгоритмические и пр.) и математические модели для интеграции разнородных данных, редукции списка факторов, оперативного (к 14 дням после рождения) прогнозирования «тонких» степеней тяжести заболевания обеспечивают подтверждение прогноза в 93% случаев против (35-88 %) «да/нет» и «легкого/среднего/тяжелого» неоперативного (к 70-80 дню) прогнозирования в прототипах, а также оценку динамики готовности прогнозов.

3. Численные методы дискриминантного анализа, адаптированные и развитые под специфику задач за счет сочетания условных (массо-возрастных) классификаций, учета малоинформативных признаков и разрешения «пограничных» ситуаций в составе способов прогноза, защищенных патентами на изобретения, могут быть основой для корректной обработки данных при компьютерной реализации.

4. Разработанное программное обеспечение МИС ПРН, на которые получены свидетельства о регистрации, может быть успешно внедрено в медицинскую практику и учебный процесс.

Личный вклад автора. Разработка программного обеспечения по сбору и структуризации данных; алгоритма интеграции разрозненной информации и соответствующего программного обеспечения; формализованной карты учета, статистическая обработки данных по выявлению информационно ценных признаков, разработаны математические модели для прогноза степени риска развития РН до 14 дней жизни, с возможностью выделения «тонких» (между 4 и 5) тяжелых степеней в составе МИС ПРН, а также организация и участие в испытаниях и внедрении.

Реализация и апробация работы. Результаты диссертационного исследования докладывались и обсуждались на Международной научной конференции «Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании» (Екатеринбург, 2007, 2008, 2009), I-ом международном научно-практическом симпозиуме «Современные наукоемкие технологии: теория, эксперимент и практические результаты» (Хургада, Египет, 2007), IV-й Международной научно-практической конференции «Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности» (Санкт-Петербург, 2007), II общероссийской научной конференции с международным участием «Инновационные медицинские технологии» (Москва, 2010), II-ой Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных» (Екатеринбург, 2007), VI съезде РАСПМ и III-ем Конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2008), заседаниях ученого совета НПЦ «Бонум» (2007, 2008, 2010), научных семинарах кафедры вычислительной техники УрФУ (2010-2012г.г.).

Публикации. Основное содержание диссертации представлено в 26 публикациях, из них 4 - в журналах из списка ВАК, 7 единиц интеллектуальной собственности.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка литературы из наименований, и содержит стр. основного машинописного текста, рисунков и таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении сформулированы актуальность темы, цели и задачи исследования, дана характеристика научной новизны и практической ценности, отражены результаты внедрения результатов работы и ее апробации, приведены структура и объем диссертации.

В первой главе «Анализ состояния проблематики прогнозирования ретинопатии недоношенных и применения математических методов и средств её информационно-программной поддержки» приведены результаты применения методов многомерного анализа данных к прогнозированию степени риска развития патологического процесса. Представлено описание результатов использования дискриминантного анализа в диагностике как технических, так и медицинских объектов. Отражены результаты применения регрессионного моделирования, как альтернативы моделям распознавания образов, в решении задач аналитической поддержки диагностики. Приведен обзор средств информационно-программной поддержки деятельности врачей при прогнозировании вариантов исхода патологий.

Обзор информации представлен по трём основным направлениям. Первое - медицинские информационные системы прогноза, для которых оценкой и отбором аналогов определен прототип нулевого ранга. Второе - пять подсистем МИС ПРН, как прототипы первого ранга. Третье - 21 блок пяти подсистем

МИС РН, как прототипы второго ранга. Эти компилятивные прототипы (табл. 1) были взяты за основу для конструктивной критики и генерирования гипотез решений по ее парированию.

Таблица 1

Структура пакета научных прототипов

Ранг прототипа	Название прототипа	Ссылка*)	Критика прототипа
0	Медицинская информационная система прогноза РН	[1,7,6]	Системно-структурная неполнота
1	Подсистемы: 2- объединения данных	[2,7]	Функционально-параметрическая неполнота
	3- прогноза 1 да/нет (профильными специалистами)	[3,10]	
	4 – оценки прогноза	[8,6,5]	
	5 – прогноза 2 легкая/средняя/тяжелая (профильными специалистами с поддержкой от медицинской инженерии)	[4,8,9]	
	7 – прогноза 3 для «тонких» степеней		

*) [1] - Кулакова М.В. Транспупиллярная диодлазеркоагуляция васкулярных зон сетчатки в лечении прогрессирующей ретинопатии недоношенных с различными вариантами течения [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / М.В.Кулакова. – Екатеринбург. – 2006. – 194с.

[2] - Гимадеев Ш.М «Интеграция источников медицинской информации: цели и методология» - Режим доступа: [электронный ресурс] www.emm.infomed.ru/articles/

[3] - Приказ МЗ РФ N 457 от 28.12.2000г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей».

[4] - Патент – RU 2 358 656 C1 МПК А61В 10/00 (2006.01). Способ диагностики ретинопатии недоношенных IV-V стадий/ Е.В. Аронскинд, В.Н. Шершневу; Уральская государственная медицинская академия. - N2007148117/14; Заяв. 26.12.2007; Опубл. 20.06.2009.

[5] Дж.-О. Ким, Ч.У. Мьюллер, У.Р. Клекка/ Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / под ред. И.С. Еникова. М. Финансы и статистика, 1989. – 215 с.

[6] – Мазуров В.Д. Математические методы распознавания образов.- Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2010.- 101с.

[7] - Onofrey С.В. The outcome of retinopathy of prematurity: screening for retinopathy of prematurity using an outcome predictive program / С.В. Onofrey, W.J. Feuer, J.T. Flynn // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108, №1. – P.27-34.

[8] - Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. Л. Медицина, 1990. 176 с.

[9] - Мазуров В.Д., Казанцев В.С., Белецкий Н.Г. Пакет Квазар прикладных программ распознавания образов (версия 2): Информ. материалы по математ. обеспечению. АН СССР. УНЦИММ. Свердловск: Б.и., 1979. 121 с.

[10] - Варакин А.Н., Панов В.Г., Казмер Ю.И. Статистические модели с коррелированными предикторами в экологии и медицине. Екатеринбург, Издательство Уральского университета, 2011. 141с.

Во второй главе «Декомпозиция задач и полуформализованное моделирование» исходя из вербального нечеткого представления опыта врачей была

сформулирована (в кортежно-иерархическом формализме) основная задача (З) диссертационного исследования:

$$З = \langle З_1, З_2; R \rangle, \quad (1)$$

где $З_1$ – первая вспомогательная задача создания полуформализованных моделей МИС РН и ее подсистем, $З_2$ – вторая вспомогательная задача создания и использования математических моделей прогноза РН, R – матрица связей.

Для решения первой вспомогательной задачи $З_1$ разработан пакет системно-структурных и алгоритмических моделей МИС прогноза РН (рис. 1 и 2) и ее подсистем.

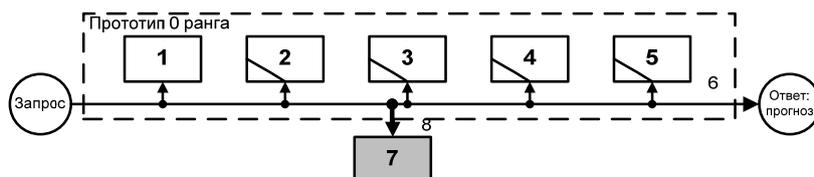


Рис. 1 Системно - структурная модель МИС ПРН (прототип и предлагаемое решение: уголки, фон, жирная стрелка)

Подсистемы: 1 – сбора данных, 2 – выявления специфики и объединения данных, 3 - прогноза 1 (профильными специалистами), 4 – оценки прогноза, 5 – прогноза 2 (профильными специалистами при поддержке медицинской инженерии), 6,8 – интерфейсов, 7 – прогноза 3 (для «тонких» степеней)

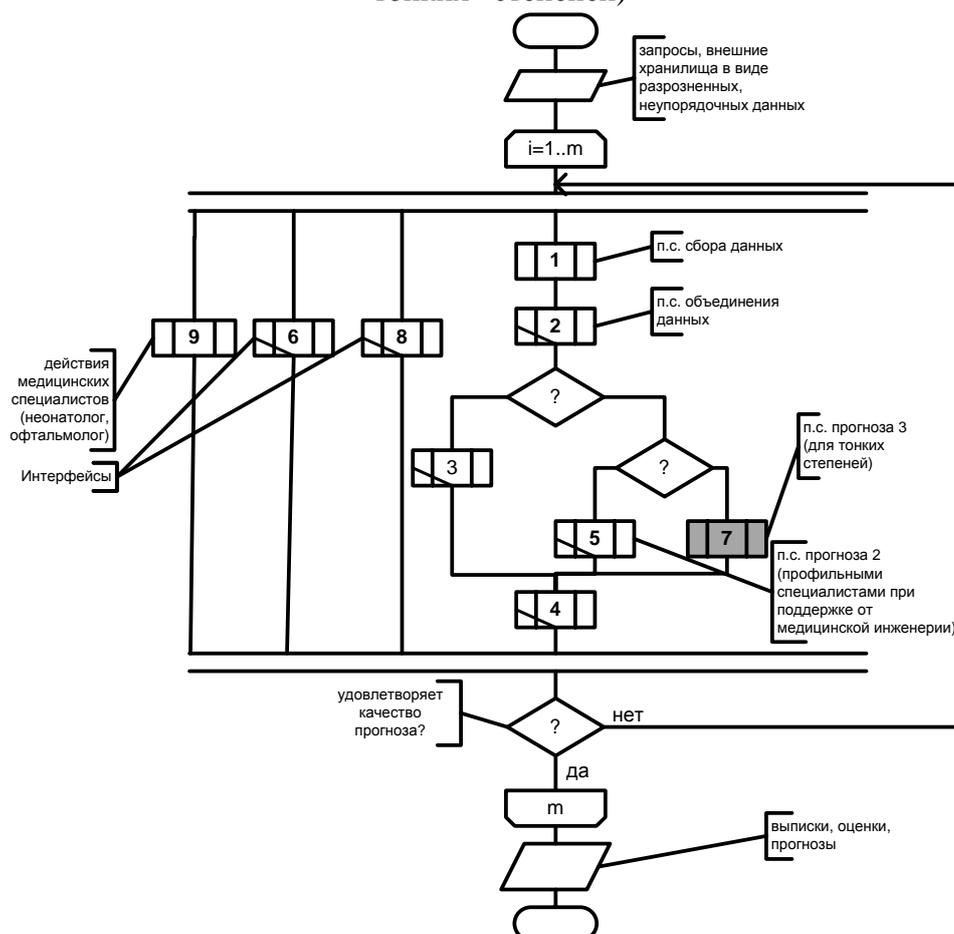


Рис.2 Алгоритм функционирования МИС ПРН (прототип и предлагаемое решение с выделением роли врача – п.с. 9), п.с. - подсистема

На основе пакета декомпозированных (до блоков и модулей) графических моделей получена детализация первой вспомогательной задачи Z_1 :

$$Z_1 = \langle Z_{11}, \dots, Z_{13}; R_1 \rangle \quad (2)$$

где частные задачи: Z_{11} – сбора данных, Z_{12} – выявления специфики объекта и объединения данных, Z_{13} – отбора не избыточных информативных факторов, R_1 – матрица связей.

Частную задачу сбора данных для подсистемы 1 (см рис. 1):

$$Z_{11} = \langle Z_{111}, Z_{112}; R_{11} \rangle \quad (3)$$

где подзадачи: Z_{111} – формирования перечня баз данных о функциональном состоянии недоношенного, Z_{112} - перевода текстовой версии истории болезней в электронный вид.

решали на инженерном уровне.

Поскольку медико-инструментальные данные о состоянии недоношенного находятся в различных несвязанных между собой источниках (города, БД, истории болезней) разработали алгоритм решения задачи Z_{12} :

$$S_{12} = \langle S_{121}, S_{122}; S_{123}; R_{12} \rangle, \quad (4)$$

что отражено в табл. 2 и в схеме на рис.3.

Таблица 2

Специфичность патологии

№	Признак специфики	Содержательный аспект специфики	Следствия для разработки
1	Фактор достоверности прогноза	S_{121} : - диагноз ставится к 2-3 мес., - дорогостоящее диагностическое оборудование	Может быть использовано как средство подтверждения адекватности модели
2	Количество факторов, используемых для определения риска развития РН	S_{122} : порядка 100	Необходима редукция факторов
3	Время прогноза	S_{123} : -граница прогноза меньше 14 дней - быстроедействие (часы)	Можно использовать как критерий достижимости

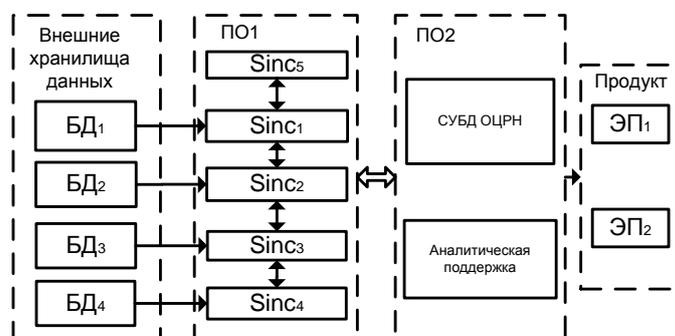


Рис. 3 Схема интеграции разрозненных данных подсистемы 2 (см. рис. 1). ЭП₁, ЭП₂ – эмпирические базы, ПО – программное обеспечение.

Процедура выявления и исключения малоинформативных признаков в матрицах данных больших размеров, используемых врачами в способах-прототипах, решена в рамках частной задачи Z_{13} :

$$Z_{13} = \langle Z_{131}, Z_{132}, Z_{133}, Z_{134}, Z_{135}; R_{13} \rangle, \quad (5)$$

где подзадачи: Z_{131} - исключения признаков с нулевой дисперсией, Z_{132} - применения метода ранговых корреляций, Z_{133} - применения метода наименьших квадратов, Z_{134} - сравнения групп по номинальному признаку, Z_{135} - формализованного представления и учета общей тенденции факторов дородового периода.

В результате работы подсистем 1 и 2 созданы необходимые предпосылки для постановки второй вспомогательной задачи:

$$Z_2 = \langle Z_{21}, Z_{22}; R_2 \rangle, \quad (6)$$

где частные задачи: Z_{21} , Z_{22} – создания и использования математических моделей прогноза, соответственно.

На этой основе сформулирована общая математическая постановка задачи прогноза РН.

Пусть имеется множество описаний объектов $\{O_i\}(t) = \{A_1(t), A_2(t), \dots, A_m(t), ИБ_1, \dots, ИБ_n\}_i$ в виде разрозненных, неупорядоченных, разнородных сведений о пациентах на разных этапах развития объекта в моменты времени $t_1 < t < t_2$, где A_1, \dots, A_m – базы данных медицинских учреждений, $ИБ_1, \dots, ИБ_n$ - истории болезней, t_1 - время рождения, $t_2 = \{0, \dots, 14\}$ дней до прогноза.

Необходимо найти функциональную зависимость между множеством описаний $\{O_{ij}\}$, $\{ИБ_{ij}\}$ объекта O_i и множеством предсказаний $P \{p_1, p_2, \dots, p_5\}$ исходов развития ретинопатии ко времени окончания фиксации диагноза ($t = 15$ недель). При этом качество решения задачи должно удовлетворять мультипликативному критерию:

$$I = \prod_{i=1}^6 (I^\alpha)_i, \quad (7)$$

где I – интегральный показатель качества решения задач диссертационного исследования, I_i – частный показатель качества решения вспомогательных и частных задач, α – вес задачи, $\sum_i \alpha_i = 1$.

Третья глава «Модели и алгоритмы прогноза РН» посвящена последовательному решению частных задач, требующих математического моделирования:

$$Z_2 = \langle Z_{21}, Z_{22}, \dots, Z_{27}; R_2 \rangle, \quad (8)$$

где частные задачи: Z_{21} – ранжирования дискриминантных возможностей факторов развития РН, Z_{22} – прогноза легкой, средней и тяжелой степеней РН, Z_{23} – «тонкого» прогнозирования РН, Z_{24} – массо-возрастной классификации, Z_{25} – оценки точности прогноза, Z_{26} – разрешения пограничной ситуации, Z_{27} – динамика готовности прогноза, R_2 – технологическая цепочка.

В частной задаче Z_{21} , применяя ДА к массиву данных размерностью 10×155 и группировочному признаку (пять степеней РН), совместно с врачами-

экспертами предложено ранжирование дискриминантных возможностей факторов (табл. 3).

Таблица 3

Ранжирование дискриминантных возможностей основных факторов

№	Группа значимости факторов	Факторы (наименование)	F-статистика (значние)	Время поступления (дни)
1	Часто сочетающиеся, высоко-влияющие	Массо-возрастная характеристика при рождении	6,55	1
		Уровень углекислого газа в крови	4,83	7
		Отслойка плаценты	3,65	1
		Переливание эритроцитарной массы	3,04	5
2	Средне сочетающиеся, средне-влияющие	Длительность искусственной вентиляции легких	2,62	7
		Внутрижелудочковое кровотечение	2,49	2
		Введение сурфактанта в родовом зале	2,31	2
3	Реже сочетающиеся, мало-влияющие	Оценка по шкале Апгар на 5 мин	2,27	1
		Перивентрикулярная лейкомаляция	2,03	1
		Уровень давления кислорода в крови	1,9	13

Показано, что для «грубого» прогнозирования (наличие или отсутствие РН - да/нет) достаточно учитывать высоко-влияющие факторы. В частной задаче Z_{22} установлено, что для легкой, средней и тяжелой форм РН достаточно учитывать средне-влияющие факторы. В задаче Z_{23} выявлено, что для «тонкого» прогнозирования тяжелых (между 4 и 5) стадий дополнительно необходимо учитывать мало-влияющие факторы (рис 4).

При этом, выявление принадлежности объекта к одной из существующих групп осуществляли по выведенным продукционным правилам типа if-then-else.

В частной задаче Z_{24} установлено, что информативность некоторых подмножеств входных характеристик, интерпретируемых с предметной точки зрения, может быть усилена в достаточной степени с применением кластерного анализа. На основе применения его и двойной нормировки на плоскости состояний объекта впервые в классификации недоношенных выделены три новых массо-возрастных группы. Полученная условная классификация стала основанием для построения решающего правила выявления массо-возрастной подгруппы, которое, в свою очередь, включено в механизм прогнозирования риска.

Матрица классификации кросс-проверки

	%	РН (1,2,3 ст.)	РН (4ст.)	РН (5 ст.)
РН (1,2,3 ст.)	98,83	35	0	1
РН (4ст.)	93,75	0	30	3
РН (5 ст.)	86,66	1	2	26
Всего	94,01	36	32	30

$$Y_{\max} = \max_j \{Y_j\}$$

if $Y_j = Y_{\max}$, *then* $X \in G_j$ *else continue*

$j = 1, 2, 3$

$$Y_1 = 10 * \overline{x_{11}} + \overline{x_{12}} + \overline{x_{13}} - 43$$

$$Y_2 = 10 * \overline{x_{21}} + \overline{x_{22}} + \overline{x_{23}} - 60,5$$

$$Y_3 = 10 * \overline{x_{31}} + \overline{x_{32}} + \overline{x_{33}} - 69,1$$

$$x_{11} = \begin{pmatrix} 0,9 * x_1 \\ 0,88 * x_2 \\ 0,72 * x_3 \\ 0,59 * x_4 \end{pmatrix} \quad x_{12} = \begin{pmatrix} 3,92 * x_5 \\ 3,68 * x_6 \\ 2,72 * x_7 \end{pmatrix} \quad x_{13} = \begin{pmatrix} 2,06 * x_8 \\ 1,78 * x_9 \\ 0,61 * x_{10} \end{pmatrix}$$

$$x_{21} = \begin{pmatrix} 0,94 * x_1 \\ 1,15 * x_2 \\ 6,11 * x_3 \\ 0,72 * x_4 \end{pmatrix} \quad x_{22} = \begin{pmatrix} 8,32 * x_5 \\ 2,23 * x_6 \\ 3,14 * x_7 \end{pmatrix} \quad x_{23} = \begin{pmatrix} 1,095 * x_8 \\ 1,41 * x_9 \\ 1,66 * x_{10} \end{pmatrix}$$

$$x_{31} = \begin{pmatrix} 0,7 * x_1 \\ 1,13 * x_2 \\ 5,66 * x_3 \\ 0,9 * x_4 \end{pmatrix} \quad x_{32} = \begin{pmatrix} 9,2 * x_5 \\ 4,68 * x_6 \\ 3,9 * x_7 \end{pmatrix} \quad x_{33} = \begin{pmatrix} 1,3 * x_8 \\ 2,37 * x_9 \\ 0,81 * x_{10} \end{pmatrix}$$

Рис. 4 Применение дискриминантного анализа к решению задач прогнозирования промежуточных (между 4-ой и 5-ой) тяжелых степеней РН (Y_1, Y_2, Y_3 - ЛКФ)

В частной задаче Z_{25} для разрешения «пограничных» ситуаций и получения однозначного ответа разработан набор правил на основе операционных характеристик – чувствительности и специфичности. Для этого предложено использовать множества значений чувствительности $\mathbf{Se} = \{Se_1, Se_2, \dots, Se_n\}$ и специфичности $\mathbf{Sp} = \{Sp_1, Sp_2, \dots, Sp_n\}$ решающего правила, где n – число альтернатив. Предложено также применять множество величин, характеризующих степень удалённости объекта от соответствующих центроидов групп $\mathbf{R} = \{R_1, R_2, \dots, R_n\}$ в абстрактном пространстве канонических линейных дискриминантных функций. Определение приоритетной альтернативы осуществляли с помощью двух вспомогательных множеств: рейтингов $\mathbf{T} = \{T_1, T_2, \dots, T_n\}$ и антирейтингов $\mathbf{S} = \{S_1, S_2, \dots, S_n\}$ патологий.

Предварительно строили вспомогательные множества:

$$\overline{\mathbf{Se}} = \left\{ \max_i \{Se_i\}, med1\{Se_i\}, \dots, \min_i \{Se_i\} \right\} \text{ и } \overline{\mathbf{Sp}} = \left\{ \max_j \{Sp_j\}, med1\{Sp_j\}, \dots, \min_j \{Sp_j\} \right\}. \quad (9)$$

В них все элементы упорядочены по убыванию величины. Затем строили множество $\overline{\mathbf{R}} = \left\{ \min_k \{R_k\}, med1\{R_k\}, \dots, \max_k \{R_k\} \right\}$, где упорядочение выполнено по возрастанию значений удалённости объекта от центров классов. В обозначенных выше множествах функция $med1, med2 \dots med_{n-2}$ является функцией отыскания следующего по величине элемента исходных множеств $\mathbf{Se}, \mathbf{Sp}, \mathbf{R}$.

После этого в рассмотрение вводили функции, которые извлекают порядковый номер элемента для множеств $\overline{\mathbf{Se}}, \overline{\mathbf{Sp}}$ и $\overline{\mathbf{R}}$:

$$F_{\mathbf{R}} : \overline{\mathbf{R}} \longrightarrow i_R \quad F_{\mathbf{Se}} : \overline{\mathbf{Se}} \longrightarrow i_{Se} \quad F_{\mathbf{Sp}} : \overline{\mathbf{Sp}} \longrightarrow i_{Sp}. \quad (10)$$

В качестве аргументов функции получали название рассматриваемой группы, в качестве результата возвращали порядковый номер позиции, соответствующий рассматриваемой группе.

Для каждой существующей группы ($j=1; j++; j=n$) считали:

$$S_{ij} = F_{Se}^-(j) * F_R^-(j), \quad T_{ij} = F_{Sp}^-(j) * F_R^-(j). \quad (11)$$

Чем выше значение T_i – рейтинга i -ой альтернативы и ниже S_i – антирейтинга альтернативы i , тем меньше значение отношения S_i/T_i , и тем больше приоритет у i -ой альтернативы в сложившейся ситуации (расстояния всегда различны).

Предложен пакет продукционных правил. Если $\alpha_i = \min\{\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n\}$, тогда i – ая патология имеет высший приоритет в сложившейся ситуации, если $\alpha_i = \alpha_j = \min\{\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n\}$, тогда необходимо руководствоваться следующей процедурой. Пусть $Rmax = \{Rmax_1, Rmax_2, \dots, Rmax_n\}$ – множество внешних радиусов на одном уровне распознавания. Назовём коэффициентом пропорциональной удалённости двух альтернатив i и j (КПУ_{ij}) отношение двух внешних радиусов пересекающихся альтернативных классов: $КПУ_{ij} = Rmax_i / Rmax_j$.

Если $\frac{R_i}{R_j} > \frac{Rmax_i}{Rmax_j}$, тогда предпочтение отдаётся j – ой патологии, если $\frac{R_i}{R_j} < \frac{Rmax_i}{Rmax_j}$,

тогда – i – ой патологии, если $\frac{R_i}{R_j} = \frac{Rmax_i}{Rmax_j}$, тогда – наиболее тяжёлому варианту патологии (сочетание патологий тяжелее монопатологии).

Технологическая цепочка R_2 вспомогательной задачи Z_2 , ориентированной на поддержку деятельности врача, представлена на рис. 5, где короткий пунктир – инженерный, длинный – научный уровни новизны.

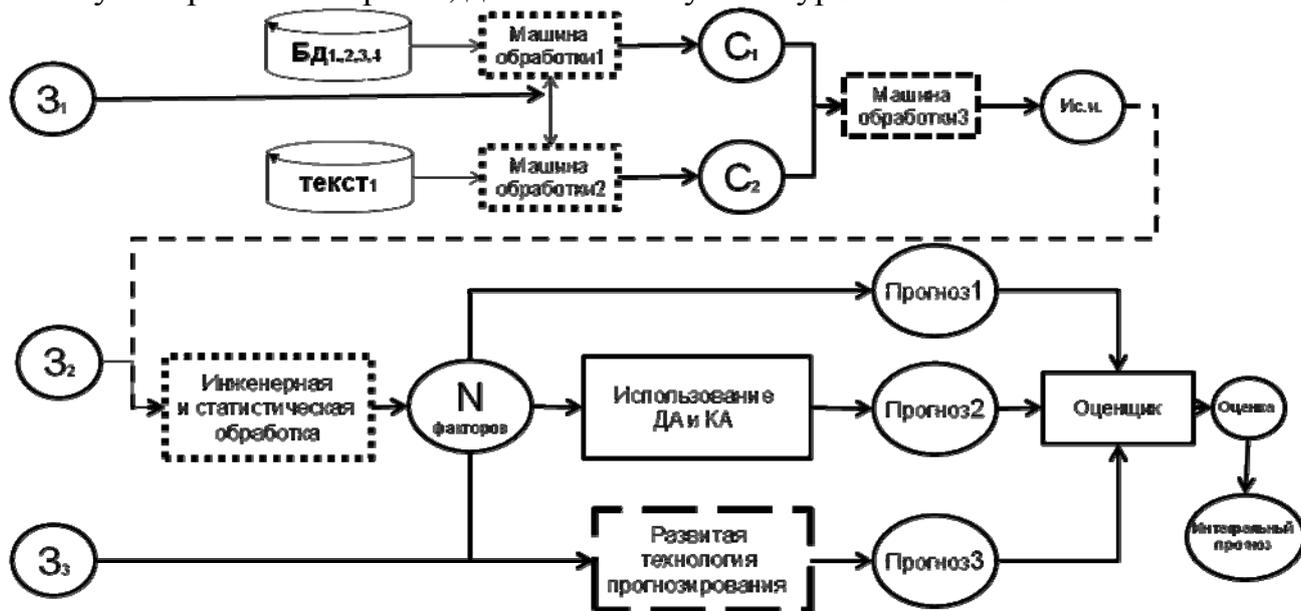


Рис. 5 Технологическая цепочка взаимодействия элементов информационно – программной поддержки прогнозирования.

31 – запрос на сбор медицинских данных, 32 – запрос прогноз легкой, средней, тяжелых форм РН, 33 – запрос на прогноз промежуточных степеней, С1 – массив данных из разрозненных электронных источников, С2 – массив данных из бумажных историй болезней

Общее качество решения задачи в соответствии с (1) и (7) при поддержке деятельности врача (подсистема 9 на рис. 2) подсистемами 3-5 и 7 составило 0,86.

Четвертая глава «Разработка МИС ПРН» посвящена принципам построения, средствам разработки, а также реализации системы с описанием пользовательского интерфейса.

В качестве корпоративного прототипа объекта развития использовали МИС «Spectator 2». Основные её недостатки состоят в отсутствии аналитической подсистемы выбора решений врачом и невозможности ее добавления из-за конструктивных особенностей. Многие функции в этом корпоративном прототипе реализованы с помощью последовательного перебора записей БД, что значительно увеличивает время ответа на запрос. Для устранения подобных дефектов нами построена конвертирующая программа.

ПО представляет собой модули регистрации пациентов и учёта динамики их состояния в течение диспансерного периода наблюдения, а также аналитической поддержки выбора врачом одного из вариантов развития патологического процесса. У врача имеется возможность использовать как полностью автоматический механизм поддержки выбора, так и механизм настройки для подключения отдельных блоков, реализующих различные подходы к определению варианта прогноза. В распоряжение врача также дано средство визуализации (рис. 6) состояния пациента в абстрактном пространстве классифицирующих функций, где отображаются типичные варианты патологии и «пограничные» ситуации.

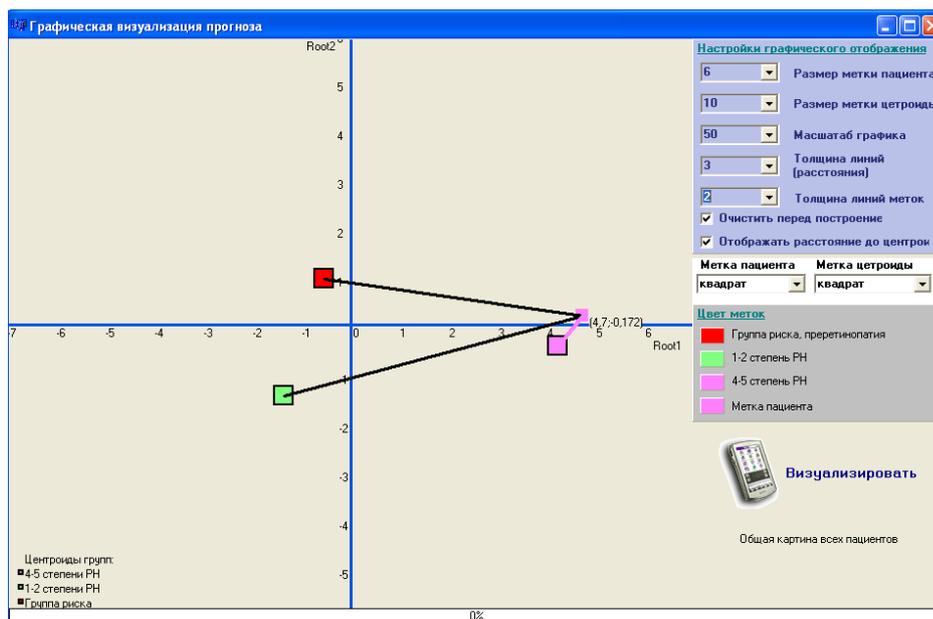


Рис. 6 Фрагмент автоматизированной системы - блок графической визуализации

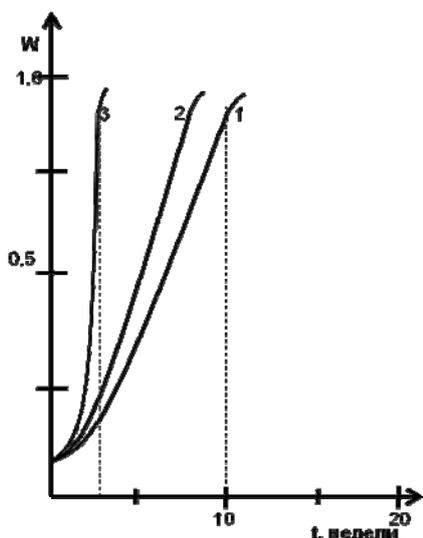
ПО предоставляет возможность формировать текстовый документ, отображающий все характеристики пациента, манипуляции с ними, прогнозируемое состояние, отметку о соответствии текущего состояния прогнозируемому ранее. В программе предусмотрен также блок регистрации новых прецедентов, фиксируемых после объективного инструментального подтверждения окончательного состояния пациента на момент снятия с диспансерного учёта.

В пятой главе «Реализация, испытание и внедрение МИС ПРН» отражены результаты реализации, испытания и внедрения созданного пакета средств поддержки. Программа передана в эксплуатацию в ОДКБ №1 и в НПЦ «Бонум». По результатам использования получены данные о прогнозах (рис. 7), удовлетворяющие модели вида:

$$W(t) = \frac{1}{1 + B^{-1} * e^{-\frac{t}{\tau}}}, \quad (12)$$

где W-готовность прогноза, B – погрешность оценок, τ – оперативность (в неделях), t – время в неделях,

и результатах лечения на их основе (см. пример).



№ на рис.	Варианты прогноза	Время готовности (недели)	Быстродействие (недели)	Точность, %
1	легкая/средняя/тяжелая	10	1,2	88
2	да/нет	7	0,6	35-80
3	4 и 5 степени	2	0,3	93

Рис.7 Динамика готовности прогноза по прототипу («грубый» прогноз) и предлагаемому решению («тонкий» прогноз 4 и 5 степеней РН)

Пример. В НПЦ «Бонум» поступило 128 недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, попавших в группу риска по развитию ретинопатии. Все они были зарегистрированы в ПО «GimRN». По клинико-инструментальным и лабораторным данным все пациенты прошли развитую процедуру прогнозирования. За счет выигрыша во времени (> 8 недель) в течение следующих трёх месяцев дети получали лечение согласно прогнозу. После прохождения адекватного лечения, спланированного на основе данных прогноза GimRN, удалось перевести 28% детей из группы риска в группу не угрожаемых по ретинопатии; 18% детей, угрожаемых по развитию тяжёлых форм ретинопатии, попали в группу детей со спонтанным регрессом. А остальные 54% подтвердили к 15 неделе спрогнозированный диагноз.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Сформирован пакет прототипов МИС ПРН и ее составляющих, на базе которых выполнено развитие системы. Разработаны и реализованы алгоритмы сбора, объединения и унификации информации, первично регистрируемой в разрозненных источниках данных. Получены: набор информативных и значимых переменных для оценки риска развития РН; массо-возрастные классификации, используемые в качестве независимой переменной в основном правиле прогноза; набор линейных дискриминантных функций и вариант применения дискриминантного анализа для выявления степени риска развития РН, превосходящий по качеству прототип и реализованный в виде программного средства. Предложена модель динамики готовности прогноза. Есть патенты на изобретения, а также свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ.

Сделан вывод о том, что предложенные модели, методы и разработанные средства информационно-компьютерной поддержки деятельности врачей-неонатологов обеспечили развитие МИС ПРН и достаточны для достоверного прогнозирования основных и промежуточных степеней патологии.

Основные положения диссертации опубликованы в следующих работах Издания, рецензируемые ВАК

1. Марчук Ю.В., Кожевников М.А., Хамидулина О. Н., Монтиле А.И., Погосян И. А. Разработка средства поддержки диагностики на основе дискриминантного анализа клинико-anamnestических данных // Журнал «Информационные технологии», №6. 2009 г. – С. 65-69
2. Марчук Ю.В., М.А. Кожевников, С.И. Блохина, А.И. Монтиле, Е.В. Власова Адаптация методов многомерного анализа к прогнозированию риска развития ретинопатии недоношенных // Журнал «Вестник Воронежского государственного технического университета», Том 4 №10.- Воронеж, 2008 г.-С.143-147
3. Блохина С.И., Ковтун О.П., Власова Е.В., Марчук Ю.В., Кожевников М.А. Клинико-лабораторные критерии оценки тяжести и прогнозирования ретинопатии недоношенных детей на основе методов многомерного анализа данных // Журнал «Вестник уральской медицинской академической науки», №2.- Екатеринбург, 2008г.-С.56-62
4. Хамидуллина О.Н., Погосян И.А., Кожевников М.А., Марчук Ю.В. Диагностика структурных нарушений на основании комплекса анамнестических и клинических данных // Журнал «Вестник уральской медицинской академической науки», №2.- Екатеринбург, 2008г.-С.148-153

Работы, опубликованные в научных журналах

5. Марчук Ю.В., Власова Е.В., Кожевников М.А. Разработка системы поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN» // Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении», №1.- Екатеринбург, 2008г.-С. 48-55
6. Марчук Ю.В., Кожевников М.А. Пакет средств информационно-программной поддержки раннего выявления риска развития ретинопатии у недоношенных детей // Научно-практический журнал «Прикладная информатика», № 4(16). 2008г. С.96-106
7. Марчук Ю.В., Власова Е.В., Блохина С.И., Ткаченко Т.Я. Применение методов многомерного анализа к прогнозированию риска развития ретинопатии недоношенных // Журнал «Успехи современного естествознания», №12, 2010, С. 64-66.
8. Марчук Ю.В., Власова Е.В. Математическая модель прогноза риска развития ретинопатии недоношенных // Системная интеграция в здравоохранении: электронный научный

журнал. – Екатеринбург, 2010. – №1 (7). - Систем. требования Adobe Acrobat Reader. URL: http://sys-int.ru/file/2010.1/76/sys_int_62_1_7_2010.pdf (дата обращения 05.05.2010).

Работы, опубликованные в научных сборниках и материалах конференций международного уровня

9. Применение многомерного анализа и разработка информационно-интеллектуальной системы к диагностике ретинопатии / Марчук Ю.В., Кожевников М.А., Власова Е.В., Гольдштейн С.Л. / Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании. Вып.4: Прикладные аспекты моделирования и разработки систем информационно-аналитической поддержки принятия решений: сборник материалов 2-й Международной научной конференции. Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2008.- С. 162-169.

10. Применение метода дискриминантного анализа для поддержки диагностики структурных нарушений краниовертебральной области у детей / Кожевников М.А., Марчук Ю.В., Хамидуллина О.Н., Погосян И.А., Гольдштейн С.Л. / Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании. Вып.4: Прикладные аспекты моделирования и разработки систем информационно-аналитической поддержки принятия решений: сборник материалов 2-й Международной научной конференции. Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2008.- С. 226-233.

11. Автоматизированная система поддержки принятия решения логопедом: обзор аналогов и выбор прототипа / Марчук Ю.В., Гольдштейн С.Л., Ткаченко Т.Я./ Сборник материалов Международной научной конференции «Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании». Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2007. – С. 201-207

12. Адаптация дискриминантного анализа к диагностике опорно-двигательного аппарата. / Кожевников М.А., Хамидуллина О.Н., Гольдштейн С.Л., Марчук Ю.В./ Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования, образование. Т. 11: Сборник трудов Четвертой международной научно-практической конференции “Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности“. 02-05.10.2007, Санкт-Петербург, Россия. Под ред. А.П. Кудинова, Г.Г. Матвиенко. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2007. С. 264-266

13. Прогнозирование исходов заболеваний ретинопатии у недоношенных детей методом дискриминации и интерпретации межгрупповых различий/ Гольдштейн С.Л., Марчук Ю.В., Кожевников/ Тезисы докладов второй международной конференции «Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании». Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ - УПИ, 2007. – С. 228 – 229.

14. Применение метода дискриминантного анализа для диагностики типа структурных нарушений кранио-вертебральной области у детей / Кожевников М.А., Хамидуллина О.Н., Марчук Ю.В., Погосян И.А. Гольдштейн С.Л./ Тезисы докладов второй международной конференции «Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании». Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ - УПИ, 2007. – С. 221 – 223.

15. Применение метода дискриминантного анализа для диагностики степени выраженности структурных нарушений кранио-вертебральной области у детей / Кожевников М.А., Хамидуллина О.Н., Марчук Ю.В., Погосян И.А. Гольдштейн С.Л./ Тезисы докладов второй международной конференции «Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании». Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ - УПИ, 2007. – С.219–221.

16. К определению системно-интеллектуального подсказчика в медицине / Марчук Ю.В., Кожевников М.А./Современные наукоемкие технологии: теория, эксперимент и практические результаты: Тезисы докладов 1 междунар. науч.-практич. симпозиума 14 -20 апреля 2007 г./ Под общ. ред. чл.-кор. РАН В.П. Мешалкина. – М.; Тула: ТулГУ, 2007. – С. 68-69

17. К вопросу о выборе математического аппарата разрешения нетипичных ситуаций в медицине / Кожевников М.А., Марчук Ю.В. / Современные наукоемкие технологии: теория,

эксперимент и практические результаты: Тезисы докладов 1 междунар. науч.-практич. симпозиума 14-20 апреля 2007 г./ Под общ. ред. чл.-кор. РАН В.П. Мешалкина. – М.; Тула: Изд-во, 2007. - С. 69-70

18. Автоматизированная система поддержки принятия решения логопедом: обзор аналогов и выбор прототипа / Марчук Ю.В., Гольдштейн С.Л., Ткаченко Т.Я. / Тезисы докладов международной конференции «Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании». Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ - УПИ, 2006. – С. 232 – 233.

19. Структурное моделирование информационно-интеллектуального подсказчика логопеда / Ю.В. Марчук, Обухова Н.В., Степаненко Д.Г. / Инженерные и инновационные технологии в медицине. -сб. статей / Под ред. Проф. В. М. Лисиенко, проф. С.И. Блохиной.- Екатеринбург: «СВ-96»,2006.- 234-240.

Интеллектуальная собственность

20. Хамидуллина О.Н., Марчук Ю.В., Кожевников М.А., Блохина С.И. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007614539 от 29.10.2007 Система диагностики патологии кранио-вертебральной области у детей «GimOrt»

21. Марчук Ю.В., Власова Е.В., Кожевников М.А., Степанова Е.А., Ковтун О.П., Блохина С.И. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2008610460 от 24.01.2008 Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN»

22. Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN 2» / Ю. В. Марчук, М.А.Кожевников, О.П.Ковтун, С.И.Блохина; - Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2009615071 от 16.09.2009.

23. Прогноз развития мультифакторной патологии у детей «ART-babies» / Марчук Ю.В., Плаксина А.Н., Ковтун О.П., Блохина С.И., Кузнецов Н.Н. Свидетельство о, официальной государственной регистрации программ для ЭВМ № 2011613486 от 9 марта 2011 г.

24. Способ диагностики структурной патологии кранио-вертебральной области у детей / Хамидуллина О.Н., Погосян И.А., Кожевников М.А., Марчук Ю.В. Патент на изобретение №2007144799

25. Способ прогнозирования степени риска развития ретинопатии у недоношенных детей / Марчук Ю. В., Кожевников М.А., Блохина С.И., Ковтун О.П. –Патент на изобретение №2008112453; Заяв. 31.03.2008; Оpubл. 10.10.2009, Бюл. №28

26. Способ прогнозирования развития мультифакторной патологии детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. / Плаксина А.Н., Ковтун О.П., Блохина С.И., Кузнецов Н.Н., Марчук Ю.В. Патент на изобретение № 2011108890/14(012810) от 09.03.2011

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БД – база данных, ГВ - гестационный возраст, ДА – дискриминантный анализ, КА – кластерный анализ, КЛДФ - канонические линейные дискриминантные функции, ЛКФ – линейные классифицирующие функции, МТ - масса тела, МИС ПРН – медицинская информационная система прогноза ретинопатии недоношенных, РН – ретинопатия недоношенных, ОЦРН – областной центр ретинопатии недоношенных, РП – решающее правило.

Подписано в печать 24.04.2012 Формат 60x84 1/16 Бумага писчая. Плоская печать.
Усл. печ. л. 1,25 Уч.-изд. л. 1,0 Тираж 100 экз. Заказ 3546

Отпечатано в типографии ООО «Издательство УМЦ УПИ»
Г. Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2
Тел. : (343) 362-91-16, 362-91-17