

УДК 608+618+76:[13.25+29.49]

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ РЕШАЮЩИЕ ПРАВИЛА ПРЕВЕНТИВНОГО СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ

Артеменко М.В.*Юго-западный государственный университет, Курск, e-mail: artem1962@mail.ru*

Целью работы являлось рассмотрение решения проблемы превентивного скрининга рака яичников путем анализа: состава крови, значения онкомаркера СА-125, результата анкетирования населения в ходе массовой диспансеризации. Приведены: содержание опросника, диагностические решающие правила для экспертной системы производного типа, результаты апробации. Показано, что применение комплексного подхода в ранней диагностике рака желудка, основанного на анализе субъективной информации от пациента, полученной в ходе анализа его ответов в опроснике и недорогих лабораторных анализов, позволяет достичь приемлемой эффективности принятия решений о необходимости клинической диагностики рака желудка с целью уменьшения последствий несвоевременности постановки адекватного диагноза.

Ключевые слова: превентивный скрининг рак яичников, синтез решающих диагностических правил, опросники массовой диспансеризации населения

DIAGNOSTIC DECISION RULES PREVENTIVE SCREENING OVARIAN CANCER IN THE POPULATION CLINICAL EXAMINATION

Artemenko M.V.*Southwestern State University, Kursk, e-mail: artem1962@mail.ru*

The purpose of the authorization is to consider the problems of preventive screening for ovarian cancer by analyzing: the blood, the value of tumor marker CA-125, the results of the survey population during mass prophylactic medical examination. Presents: the content of the questionnaire, diagnostic decision rules for a expert system of a production type, the results of testing. It is shown, that an integrated approach to the early diagnosis of stomach cancer, based on the analysis of subjective information from the patient, resulting in the analysis of his answers in the questionnaire and inexpensive laboratory tests, can achieve an acceptable efficiency of decision-making about the need for a clinical diagnosis of cancer of the stomach to reduce the consequences of delays setting an adequate diagnosis.

Keywords: preventive screening for ovarian cancer, the synthesis of critical diagnostic rules, questionnaires mass prophylactic medical examination of population

Наблюдаемый, несколько контролируемый, но, в настоящее время, не приемлемо управляемый уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями в различных ареалах распространения, обуславливает проблему противораковой борьбы как приоритетное направление научной и практической медицины. Здоровье людей в этом случае во многом определяется самочувствием и репродуктивными функциями женщин [6].

В рассматриваемом аспекте, рак яичников является одним из наиболее распространенных и психологически уязвимых заболеваний онкогинекологической природы, занимая в мировой статистике первое место в структуре причин смерти женщин от онкологических патологий [8]. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость по данному заболеванию составляет 93%, если удастся обнаружить рак яичников и провести адекватную терапию до распространения опухоли за пределы органа, – но на ранних стадиях выявляется менее, чем в 20% случаев [8]. В связи с этим, актуальность про-

блема диагностики онкологии яичников постоянно присутствует как одна из наиболее сложных задач онкогинекологии, поскольку существующие диагностические тесты (включая применение онкомаркеров) [7] не обладают приемлемой специфичностью на ранних стадиях развития.

Разрешению указанной проблемы способствует проектирование и эксплуатация автоматизированных систем поддержки принятия решений превентивного скрининга, представляемые в виде специализированных экспертных систем (ЭС), позволяющего на основе результатов тестового опроса населения и анализа крови, полученных в процессе планомерно проводимой государством диспансеризации [9], формировать рекомендации о ходе дальнейшего обследования. При этом на доклиническом этапе (превентивной медицины) первичного осмотра населения оценивается риск наличия заболевания.

В частности, в работе [1] показано, что развитие злокачественных новообразований детерминируется рядом показателей

крови, полученных в ходе иммуноферментного анализа. Это обуславливает применение в специализированных ЭС характеристик состава крови как соединительной ткани, несущей информацию о всех процессах, протекающих в организме.

На рис. 1 представлена информационно-аналитическая модель ЭС скрининг-диагностики рака яичников. Интерфейс 1 осуществляет информационный обмен между пациентом и экспертной подсистемой. Превентивный скрининг рака яичников осуществляется по трем направлениям (с вычислением и указанием значений риска заболевания по каждому): результатам анкетирования по предлагаемому опроснику, значениям ряда показателей крови и концентрации онкомаркера СА-125. Сохранение информации об обследуемом организуется блоком «регистрация информации о пациенте». С помощью интерфейс 2 организуется обмен информацией между когнитологом-администратором и ЭС. Результаты работы ЭС сохраняются в блоке «база данных». Предварительно, на этапе обучения ЭС, идентифицируются решающие диагностические правила продукционного типа в блоке «формирования решающих правил».

Анкета опросника включает в себя 15 вопросов, каждый из которых оценивается определенным количеством баллов. Множества вопросов формировалось согласно общепринятым рекомендациям клинически подтвержденными. Для анализа по показателям крови используются формулы линейного дихотомического дискриминантного анализа, полученные согласно рекомендациям [4] в блоке «построение модели дискриминантной функции» и поступающие в блок «формирования решающих правил». В этот блок так же поступает информация об уровне содержания канцер-антигена СА-125, на основании которой применяется решающее правило для данного направления диагностики.

В итоге, ЭС соотносит человека к классам «Больные» или «Здоровые» по каждому направлению. Эта информация поступает в блок «принятия решения», где осуществляется формирование рекомендаций о необходимости дальнейшего проведения клинического обследования пациента на предмет выявления рака яичников с указанием рисков соотнесения по каждому из направлений $Risk_i$, ($i = 1,2,3$) и его интегрального значения $Risk_{\Sigma}$.

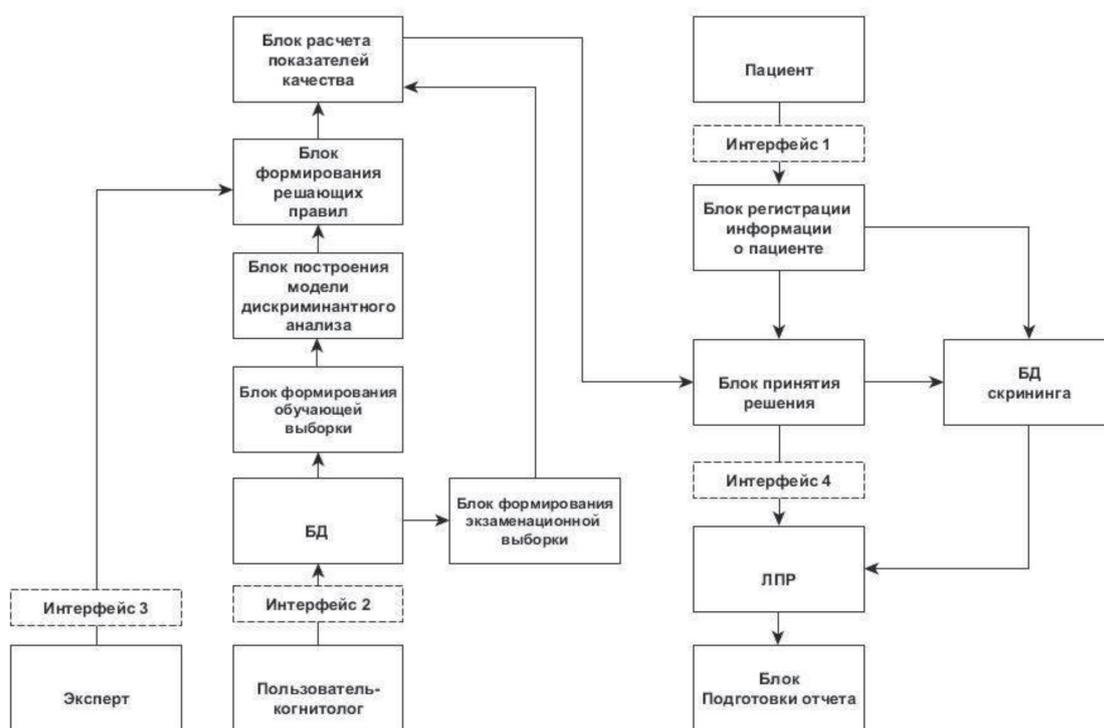


Рис. 1. Информационно-аналитическая модель экспертной подсистемы диагностики рака яичников

Блок «БД скрининга» содержит информацию о прохождении диагностики различных пациентов: значения показателей крови, онкомаркера, результат прохождения опросника для каждого обследуемого. Эта информация также может быть использована для проверки решения, принятого согласно предлагаемым ЭС рекомендациям.

Формирование решающих диагностических правил продукционного типа на этапе обучения осуществлялось следующим образом.

По результатам анкетирования

Первоначально формировалось множество вопросов $\{Q\}$, позволяющее проводить превентивный скрининг заболевания на ранних стадиях формирования опухоли. 12 тестовых вопросов имеют три варианта ответов: а) «да, часто» – 2 балла; б) «да, иногда» – 1 балл; в) «нет, никогда» – 0 баллов. (Ответ «да, часто» подразумевает, что жалобы от пациентки поступают 3–4 раза в неделю, «да, иногда» – 1–2 раза в неделю, «нет, никогда» – обследуемая не испытывала указанного в вопросе состояния в сроки от 3 до 6 месяцев). Три вопроса теста (13, 14 и 15) подразумевают бинарные варианты ответов: «да» – 2 балла; «нет» – 1 балл. Диагностическое множество $\{Q\}$ включает в себя следующие вопросы:

Присутствует у Вас боль в пояснице, области таза? (ответ – Y1); Испытываете Вы тянущие боли в животе? (ответ – Y2); Вам приходилось сталкиваться с острыми болями в животе? (ответ – Y3); Бывают у Вас различного рода парестезии (ощущения онемения, чувства покалывания, ползания мурашек)? (ответ – Y4);

1) Замечали ли вы кровяные выделения из половых путей? (ответ – Y5); Часты ли позывы к мочеиспусканию? (ответ – Y6); Вы испытываете болевые ощущения во время полового акта? (ответ – Y7); Часто у Вас присутствует чувство переедания; метеоризм, вздутие живота? (ответ – Y8); Бывает у Вас тошнота; постоянное несварение желудка? (ответ – Y9); Чувствуете Вы постоянную усталость? (ответ – Y10); Бывают у Вас запоры? (ответ – Y11); Отмечается у Вас одышка в настоящее время? (ответ – Y12); Наблюдается у Вас ухудшение аппетита? (ответ – Y13); Вы замечали в последнее время потерю в массе тела? (ответ – Y14); Наблюдается у Вас увеличение объема талии? (ответ – Y15).

Ответы на вопросы позволяют определить общую сумму баллов Σ . Пациент соотносится к одной из групп с рисками: «не бо-

лен РЯ» ($Risk_1 \leq 0,14$), «Низкая вероятность наличия заболевания» ($0,14 \leq Risk_1 \leq 0,32$), «Необходимо дальнейшее обследование» ($0,32 \leq Risk_1 \leq 0,68$), «Высокая вероятность наличия заболевания» ($Risk_1 > 0,62$). Численное значение риска вычисляется согласно идентифицированной по клинически подтвержденным результатам формуле:

$$Risk_1 = 0,225 \cdot \ln(\Sigma + 1). \quad (1)$$

Для ЭС продукционного типа при данном аспекте решающие диагностические правила имеют вид (Z – возраст обследуемого в годах):

1. ЕСЛИ ($Z \leq 50$) & ($3 \leq x < 9$), ТО «не болен РЯ»;

2. ЕСЛИ (($Z > 50$) & ($3 \leq x < 17$)) or (($Z \leq 50$) & ($9 \leq x < 17$)) or (($50 < Z \leq 69$) & ($9 \leq x \leq 17$) & (($Y2 = 0$) & ($Y6 = 0$) & ($Y8 = 0$))), ТО «Низкая вероятность заболевания РЯ»;

3. ЕСЛИ (($50 < Z \leq 69$) & ($9 \leq x \leq 17$) & (($Y2 = 2$) & ($Y6 = 2$) & ($Y8 = 2$)) or ($Z \geq 70$) & ($9 \leq x \leq 17$)) or (($Z \leq 69$) & ($17 \leq x \leq 30$) & (($Y2 = 0$) & ($Y6 = 0$) & ($Y8 = 0$))), ТО «Необходимо дальнейшее обследование»;

4. ЕСЛИ ($Z \leq 69$) & ($17 \leq x \leq 30$) & (($Y2 = 2$) & ($Y6 = 2$) & ($Y8 = 2$)) or (($Z \geq 70$) & ($17 \leq x \leq 30$))), ТО «Высокая вероятность заболевания РЯ».

По показателям крови

На основе статистического анализа приведенных в [5] показателей крови, применяемых при диагностике рака яичников, согласно проведенным статистическим исследованиям сформировано множество наиболее информативных – $\{GIB\}$, которое использовалось для идентификации дискриминантной функции $DF(\{GIB\})$ ($\{GIB\} = \{GIB_1, GIB_2, GIB_3\}$, GIB_1 – гемоглобин, GIB_2 – моноциты, GIB_3 – эозонофилы) вида:

$$DF = 0,68 - 0,02 \cdot GIB_1 + 0,04 \cdot GIB_2 + 0,2 \cdot GIB_3. \quad (2)$$

Согласно (2), для обследуемых, у которых $DF < -0,5$ вероятность наличия рака яичника существенно ниже при $DF > -0,5$. Для вычисления численного значения риска наличия заболевания по клинически подтвержденным данным идентифицирована формула:

$$Risk_2 = \begin{cases} f(DF), & \text{если } f(DF) \leq 0,9 \\ 0,9 & \text{если } f(DF) > 0,9 \end{cases}, \quad (3)$$

где

$$f(DF) = \frac{3 \cdot \pi}{4} \cdot \frac{1}{\left(\frac{\pi}{2} + e^{-\pi \cdot DF}\right)}. \quad (4)$$

Решающие диагностические правила в данном случае имеют вид:

1. ЕСЛИ ($DF \leq -0,6$), ТО «не болен РЯ»;
2. ЕСЛИ ($-0,55 \geq DF > -0,6$), ТО «Низкая вероятность заболевания РЯ»;
3. ЕСЛИ ($-0,55 < DF \leq -0,5$), ТО «Необходимо дальнейшее обследование»;
4. ЕСЛИ ($DF > -0,5$), ТО «Высокая вероятность заболевания РЯ»;

По онкомаркеру СА-125

Для данного онкомаркера согласно рекомендациям экспертов в ЭС предлагает-

ся применять решающие диагностические правила вида:

1. ЕСЛИ ($СА-125 < 65$), ТО «не болен РЯ»;
2. ЕСЛИ ($100 > СА-125 \geq 65$), ТО «Низкая вероятность заболевания РЯ»;
3. ЕСЛИ ($1500 > СА-125 \geq 100$), ТО «Необходимо дальнейшее обследование»;
4. ЕСЛИ ($СА-125 \geq 1500$), ТО «Высокая вероятность заболевания РЯ».

Численное значение риска наличия заболевания вычисляется в этом случае по идентифицированной на клинически подтвержденными данными формуле:

$$Risk_3 = \begin{cases} \varphi(СА-125), & \text{если } \varphi(СА-125) \leq 0,95 \\ 0,95 & \text{если } \varphi(СА-125) > 0,95 \end{cases}, \quad (5)$$

где

$$f(СА) = \frac{\ln(СА-125+1)}{3,75 \cdot \pi}. \quad (6)$$

На рис. 2 представлены фрагменты поведения функций риска.

Используя метод аналогий и рекомендации работы [2], интегральное значение риска вычисляется по следующим, последовательно применяемым формулам:

$$Risk_{1,2} = 1 - \log_s (1 + (s^{1-Risk_1} - 1) \times (s^{1-Risk_2} - 1) / (1-s)), \quad (7)$$

где

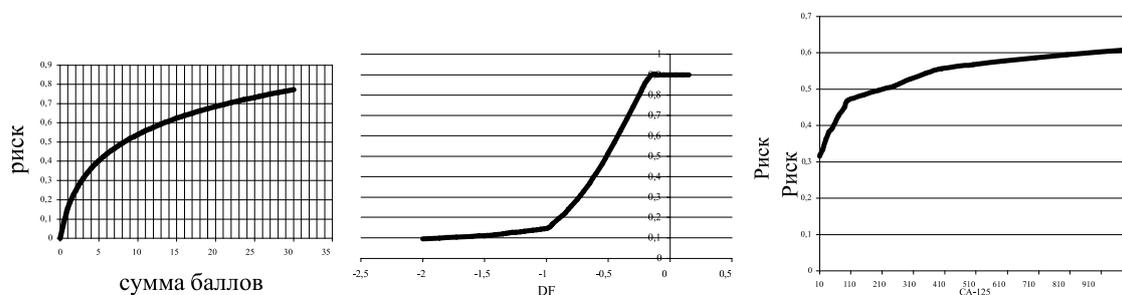
$$S = \min(1 + p - Risk_1; 1 + p - Risk_2; 1 - p);$$

$$Risk_{1,2} = 1 - \log_s (1 + (s^{1-Risk_1} - 1) \times (s^{1-Risk_2} - 1) / (1-s)), \quad (8)$$

где

$$S = \min(1 + p - Risk_{1,2}; 1 + p - Risk_3; 1 - p),$$

где p – точность вычислений, не превышающая точность выполняемых измерений – рекомендуется $p \in [0, 0,1]$.



а) по результатам анкетирования

б) по показателям крови

в) по маркеру СА-125

Рис. 2. Поведение функций риска по предлагаемым вариантам обследования

В случае если какое-либо из трех обследований не проводилось (или не определялось ему соответствующее значение риска), значение функции риска следует принять равным 0,5 для данного способа исследования. Для формирования итоговых рекомендаций рекомендуется в зависимости от региональной составляющей рассматриваемого заболевания применять минимальный и максимальный пороговые значения рисков для принятия решений о проведении дальнейшей профилактической работы и-или определенного терапевтического воздействия.

Полученные решающие правила формировались на основе субъективных предвзвешенных экспертов о решаемом классе задач и клинически подтвержденной информации. Для объективизации полученных результатов проводились статистические испытания решающих правил на репрезентативных контрольных выборках, объемы которых определялись в соответствии с рекомендациями [3] (по 40 человек в каждом классе).

Для рассматриваемых методов превентивного скрининга рака яичников получены следующие значения показателей качества [4]: по опроснику – ДЧ = 0,65, ДС = 0,85, ДЭ = 0,75; по показателям крови – ДЧ = 0,7, ДС = 0,85, ДЭ = 0,78; по онкомаркеру – ДЧ = 0,75, ДС = 0,9, ДЭ = 0,83; при одновременном применении предлагаемых методов – ДЧ = 0,78, ДС = 0,93, ДЭ = 0,85 (ДЧ, ДС, ДЭ – диагностические чувствительность, специфичность и эффективность, соответственно).

Выводы

1. Идентифицированные в процессе исследования диагностические решающие правила превентивного скрининга рака яичников позволяют проектировать соответствующие специализированные экспертные системы с приемлемым качеством ранней диагностики заболевания, что позволяет улучшить медицинское обслуживание населения в процессе массовой диспансериза-

ции и снизить экономические затраты в области его профилактики и лечения.

2. В среднем, рассмотренные показатели качества диагностического процесса с применением предлагаемых правил вывода одновременно по всем направлениям на 8–12% выше, чем по каждому из них по отдельности.

3. Полученные решающие правила позволяют повысить объективность обследования женщины на предмет выявления рака яичников на ранней стадии развития заболевания в процессе диспансеризации населения без применения дорогостоящих клинических исследований.

Список литературы

1. Антонеева И.И. Динамика фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови в процессе опухолевой прогрессии при раке яичников / И.И. Антонеева // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 1. – С. 119–120.
2. Артеменко М.В. Синтез диагностических матриц при скрининге // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 12. – С. 33–34.
3. Бабков А.С. Формирование информативного признакового множества // X Международная научно-практическая конференция «Научный прогресс на рубеже тысячелетий – 2014». – Прага, 2014. – С. 98–101.
4. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. – СПб.: ООО «ИПК «Коста»Б, 2006. – 432 с.
5. Камышник В.С. О чем говорят медицинские анализы: Справочное пособие/ В.С. Камышников. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 304 с.
6. Котов И.Ж., Покровский М.В., Баранов В.П., Артеменко М.В. Принципы управления как ключевой фактор улучшения социальной адаптации и показателей репродуктивного здоровья женщин. – Курск: «Курская городская типография», 2006 – 192 с.
7. Николь Д., МакФи Стивен Дж., Пиньон М., Чуани М.Л. Справочник по диагностическим тестам. – пер. с англ.; под общ.ред. проф. Камышникова В.С.. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 560 с.
8. Статистические данные о раке яичников. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rusmedserv.com/ovariancancer/statistics> (дата обращения 18.07.2015).
9. Цель всеобщей диспансеризации населения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.zakonprostru/content/base/part/5592> (дата обращения 06.06.2015).
10. Goff B.A. et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection // Cancer. 2007. V. 109(2). P. 221–227 № 1, 2002. – P. 3–7.