

УДК 004.451.2:[519.254 + 616.9]

КЛАССИФИКАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ КОАГУЛОПАТИИ В СИСТЕМЕ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕПТОСПИРОЗОМ

^{1,2}Шкиря Т.В., ²Мойсова Д.Л., ^{1,3}Усатиков С.В., ²Городин В.Н.

¹Кубанский государственный технологический университет, Краснодар,
e-mail: shkirya.tatiana@yandex.ru;

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, e-mail: moisova.di@yandex.ru;

³Кубанский государственный университет, Краснодар, e-mail: sv@usatikov.com

Дифференциальная диагностика коагулопатии рассматривается как задача классификации с применением методов многомерной математической статистики. Целью является блок классификационного анализа коагулопатии в медицинской системе поддержки принятия решений (СППР) при заболеваниях лептоспирозом. С определенным вариантом коагулопатии коррелирует степень изменения показателей: количество тромбоцитов в периферической крови, уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, площадь агрегации тромбоцитов, ристоминин-кофакторная активность фактора Виллебранда, минимальная амплитуда и время существования сгустка электрокоагулограммы, уровни растворимых комплексов фибрин-мономера, свободного гемоглобина плазмы крови, активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Методами дискриминантного анализа и нейросетевым пакетом Statistica v.10 получены алгоритмы классификации, которые реализованы на C# в виде программного блока с удобным интерфейсом, позволяющим по любому из нескольких наборов предикторов – лабораторных показателей, определить вид коагулопатии при лептоспирозе с вероятностью ошибки 3–5% от числа наблюдений.

Ключевые слова: медицинские системы поддержки принятия решений, дифференциальная диагностика нарушений гемостаза при лептоспирозе

CLASSIFICATION ANALYSIS OF COAGULOPATHY IN THE DECISION SUPPORT SYSTEM WHEN HAPPENED THE LEPTOSPIROSIS DISEASES

^{1,2}Shkirya T.V., ²Moysova D.L., ^{1,3}Usatikov S.V., ²Gorodin V.N.

¹Kuban State Technological University, Krasnodar, e-mail: shkirya.tatiana@yandex.ru;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: moisova.di@yandex.ru;

³Kuban State University, Krasnodar, e-mail: sv@usatikov.com

Differential diagnosis of coagulopathy is regarded as a classification problem using the multidimensional methods of mathematical statistics. The target is the creation of the classification analysis block of coagulopathy in the medical decision support system (DSS) when happened leptospirosis diseases. Classification algorithms were obtained by discriminant analysis and neural network methods of package Statistica v.10. With certain embodiments of coagulopathy the degree of change parameters correlates: the number of platelets in peripheral blood, fibrinogen level, activated partial thromboplastin time, prothrombin index, the area of platelet aggregation, ristomycin cofactor activity of Willebrand factor, the minimum amplitude and the lifetime of a clot electrocoagulogram, the level of soluble complexes of fibrin-monomer, the level of plasma free hemoglobin, the level of activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase. The algorithms are implemented in C# as a programming unit with user friendly interface that allows by predictor sets (laboratory parameters) determine the type of coagulopathy with leptospirosis with an error probability of 3–5% of the number of observations.

Keywords: medical decision support systems, differential diagnosis of hemostatic disorders in leptospirosis

Принятие медицинских решений часто затрудняют ограниченность временных ресурсов, неполнота информации о состоянии больного, недостаточный уровень знаний в какой-либо специфической медицинской области, отсутствие возможности привлечения компетентных экспертов, сложность одновременной интерпретации огромного комплекса лабораторных исследований, отсутствие объективизированных и единообразных (унифицированных) диагностических подходов. Всё большее распространение получают системный анализ и современные информационные технологии в медицинских системах поддержки

принятия решений (СППР). На применении технологий статистического анализа для выявления новых скрытых знаний, интеграции современных технологий статистического моделирования, хранения и представления данных основана разработанная в [9–11] СППР для идентификации степени тяжести состояния больных, в частности лептоспирозом. Разработанное на основе макросов Statistica v.10 (модуля дискриминантного анализа) ПО позволяет по рутинным лабораторным показателям оценить вероятность принадлежности больного к той или иной форме тяжести течения заболевания. При этом процент правильной

оценки тяжести течения лептоспироза с использованием дискриминантного анализа составил 99,5% от числа всех наблюдений.

Лептоспироз – тяжелая инфекция, актуальная для Краснодарского края. Главная причина смерти больных лептоспирозом на современном этапе – геморрагический синдром, возникающий в результате нарушенного гемостаза [1, 2].

Для оценки гемостазиологических расстройств мы определяли количество тромбоцитов в периферической крови (Тр), уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), площадь агрегации тромбоцитов (Саг), ристомицинофакторную активность фактора Виллебранда (ФВ), минимальную амплитуду (A_0) и время существования сгустка (Тсс) электрокоагулограммы (ЭКоГ), уровни растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ), свободного гемоглобина плазмы крови (Св. Нб), активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

Для предположительной оценки варианта нарушения гемостаза при лептоспирозе мы использовали алгоритм дифференциальной диагностики приобретенных коагулопатий у больных с абдоминальной хирургической патологией [8]. На первом этапе по анализу скрининговых гемостазиологических данных (АЧТВ, ПТИ, Саг, Тр, РКФМ) предлагалось выделить изолированную тромбоцитопению от других расстройств. При наличии двух и более нарушений, исключали наиболее частую и грозную коагулопатию – ДВС-синдром. При нормальных РКФМ (ПДФ, D-димере), снижении ПТИ и уровня тромбоцитов на фоне печеночной дисфункции предполагали печеночную коагулопатию; снижении количества и агрегационной активности тромбоцитов на фоне почечной недостаточности – уремическую и т.д. Однако значимость и информативность изменений перечисленных лабораторных (и более широкого спектра) параметров при лептоспирозе не определена.

Многолетний опыт изучения нарушений гемостаза при лептоспирозе показал, что отсутствует один универсальный механизм гемостазиологических нарушений. В [5] впервые предложена концепция поливариантной коагулопатии при лептоспирозе. У больных лептоспирозом чаще наблюдаются следующие виды коагулопатий [3–6]: ДВС-синдром различных вариантов инициации (коагуляционный, фибринолитический), изолированная тромбоцитопения (ИТ), печеночная коагулопатия, уремическая (с вариантом – гемолитико-уремический синдром), а также ДВС-синдром с ко-

агулопатией потребления (КП) при крайне тяжелом течении лептоспироза с неблагоприятным прогнозом. Каждый из исследованных лабораторных параметров (Тр, фибриноген, АЧТВ, ПТИ, Саг, ФВ, A_0 , Тсс, РКФМ, Св.Нб, Г-6-ФДГ) специфически изменяется только при определенном варианте коагулопатии у больных лептоспирозом, поэтому комплексная оценка значений этих показателей может использоваться для объективизации вероятности развития конкретного вида нарушения гемостаза и позволит применить индивидуализированную упреждающую терапию. Возможности методов статистической классификации нарушений гемостаза при лептоспирозе рассмотрены в [7, 12].

В данной работе дифференциальная диагностика коагулопатии при лептоспирозе рассматривается как задача классификации с применением методов многомерной математической статистики. Целью является блок классификационного анализа коагулопатии в СППР при заболеваниях лептоспирозом. Методами дискриминантного анализа и нейросетевым пакетом Statistica v.10, получены алгоритмы классификации, которые реализованы на С# в виде программного блока с удобным интерфейсом, позволяющим по любому из нескольких наборов предикторов – лабораторных показателей, определить вид коагулопатии при лептоспирозе с вероятностью ошибки 3–5% от числа наблюдений.

Выявление значимых для вероятностной классификации лабораторных параметров-предикторов и нейросетевая классификация

На первом этапе, для выявления значимых для вероятностной классификации лабораторных параметров, проведён анализ чувствительности к входным переменным нейронной классифицирующей сети, на выборках разного объёма, с разным набором параметров. Для набора из семи параметров (Тр, Фибриноген, АЧТВ, Саг, ФВ, РКФМ, ПТИ) имелась репрезентативная выборка из $N = 386$ наблюдений вариантов коагулопатии (212 случаев – ДВС с различными вариантами инициации, 33 – ДВС-синдром с КП при крайне тяжелом течении лептоспироза с неблагоприятным прогнозом, 71 – ИТ, 31 – нет коагулопатии, 17 – печеночная коагулопатия, 22 – уремическая коагулопатия).

Остальные имевшиеся выборки не являлись репрезентативными, т.к. в них не был представлен вариант «нет коагулопатии». Для набора из 11 лабораторных параметров (Тр, Г-6-ФДГ, Св.Нб, A_0 , Тсс, Фибриноген,

АЧТВ, Саг, ФВ, РКФМ, ПТИ) имелась выборка из $n = 50$ наблюдений вариантов коагулопатии (23 случая ДВС, 10 – КП, 7 – ИТ, 2 – печеночная, 8 – уремиическая). Для набора из девяти лабораторных параметров (Тр, A_0 , Тсс, ПТИ, Фибриноген, АЧТВ, Саг, ФВ, РКФМ) имелась выборка из $k = 129$ наблюдений вариантов коагулопатии (81 случай ДВС, 10 – КП, 17 – ИТ, 8 – печеночная, 13 – уремиическая).

Обученная по выборке N нейронная сеть (НС) MLP 7-30-6, имеющая 30 нейронов внутреннего слоя с идентичной функцией активации и Softmax выходной функцией активации, с 100% верными ответами при обучении, тестировании и валидации, показала следующие коэффициенты увеличения % ошибок при исключении соответствующего параметра (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что все 7 параметров существенны для вероятностной классификации, причём для данной НС MLP 7-30-6 процент правильных ответов составил 100% от числа всех N имеющихся наблюдений.

Из данного набора предикторов следующая подгруппа из пяти предикторов входит в настоящее время в стандартный перечень анализов, относительно доступно, просто и быстро выполняемых: Тр, Фибриноген, АЧТВ, ПТИ, РКФМ (D-Димер). Обученная по выборке N нейронная сеть MLP 5-8-6, имеющая 8 нейронов внутреннего слоя с логистической функцией активации и Identity выходной функцией активации, с 98% верными ответами при обучении, тестировании и валидации, показала следующие коэффициенты увеличения % ошибок при исключении соответствующего параметра (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что наиболее существенен для вероятностной классификации предиктор РКФМ, причём для данной НС MLP 5-8-6 процент правильных ответов составил 98% от числа всех N имеющихся наблюдений.

Имеющиеся в литературе данные [3–6] дают основание предполагать улучшение качества дифференциальной диагностики коагулопатии при учёте лабораторных параметров A_0 , Св.Нб, Г-6-ФДГ, Тсс. Анализ данных выборок n и k укрепляет это предположение.

Так, при замене прежних предикторов Фибриноген, АЧТВ, ПТИ на предикторы A_0 , Св.Нб и Г-6-ФДГ, для набора из семи предикторов (Тр., Г-6-ФДГ, Св.Нб, A_0 , Саг, ФВ, РКФМ), обученная по выборке n нейронная сеть MLP 7-11-5, имеющая 11 нейронов внутреннего слоя с синусоидальной функцией активации и Softmax выходной функцией активации, с 100% верными ответами при обучении, тестировании и валидации, показала следующие коэффициенты увеличения % ошибок при исключении соответствующего параметра (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что предикторы A_0 , Св.Нб, Тр являются максимально значимыми.

Более того, для набора из пяти предикторов (Тр, Г-6-ФДГ, Св.Нб, A_0 , РКФМ), обученная по выборке n нейронная сеть MLP 5-11-5, имеющая 11 нейронов внутреннего слоя с функцией активации гиперболический тангенс и Softmax выходной функцией активации, также показала 100% верных ответов при обучении, тестировании и валидации. Коэффициенты увеличения % ошибок при исключении соответствующего параметра составили (табл. 4).

Таблица 1

Анализ чувствительности MLP 7-30-6

| РКФМ | Саг | ФВ | Фибриноген | Тр | АЧТВ | ПТИ |
|----------|----------|----------|------------|----------|----------|----------|
| 2267,446 | 1388,273 | 1087,830 | 493,1020 | 418,7719 | 120,0653 | 35,08219 |

Таблица 2

Анализ чувствительности MLP 5-8-6

| РКФМ | Тр | АЧТВ | Фибриноген | ПТИ |
|----------|----------|----------|------------|----------|
| 10,17788 | 3,313162 | 2,618360 | 2,106932 | 1,687351 |

Таблица 3

Анализ чувствительности MLP 7-11-5

| A_0 | Св. Нб | Тр | ФВ | Г-6-ФДГ | РКФМ | Саг |
|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1007715 | 195246,3 | 124154,3 | 18360,47 | 12005,19 | 557,5817 | 18,79858 |

Таблица 4
Анализ чувствительности MLP 5-11-5

| A_0 | Св. Нб | Тр | РКФМ | Г-6-ФДГ |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| 415,0069 | 129,0881 | 41,60416 | 20,48682 | 4,799248 |

Из табл. 4 видно, что все 5 предикторов значимы для вероятностной классификации, хотя сложно выполняемый анализ Г-6-ФДГ менее значим по сравнению с остальными.

Возможен также набор из четырех предикторов (Тр, A_0 , Тсс, РКФМ), также позволяющий НС давать 100 % правильных ответов от числа всех k имеющихся наблюдений. Обученная по выборке k нейронная сеть MLP 4-9-5, имеющая 9 нейронов внутреннего слоя с функцией активации гиперболический тангенс и Softmax выходной функцией активации, также показала 100 % верных ответов при обучении, тестировании и валидации. Коэффициенты увеличения % ошибок при исключении соответствующего параметра составили (табл. 5).

Из табл. 5 видно, что все 4 предиктора значимы для вероятностной классификации, хотя Тсс – менее всех.

Следует оговориться, что из-за нерепрезентативности выборок n и k , результаты выше не могут доказывать предположение об улучшении качества дифференциальной коагулопатии при учёте лабораторных параметров A_0 , Св. Нб, Г-6-ФДГ, Тсс.

Таким образом, одним из возможных путей диагностики варианта G коагулопатии (вариант G_1 – ДВС, G_2 – КП, G_3 – ИТ, G_4 – Нет коагулопатии, G_5 – Печеночная, G_6 – Уремическая) по набору лабораторных параметров, является двух этапный. На 1-м этапе по набору семи предикторов (Тр, Фибриноген, АЧТВ, Саг, ФВ, РКФМ, ПТИ) делается первоначальный MLP 7-30-6 НС-прогноз G, показавший 100 % верных ответов при обучении, тестировании и валидации на выборке N. Возможна экспресс-диагностика MLP 5-8-6 по набору пяти предикторов: Тр, Фибриноген, АЧТВ, ПТИ, РКФМ (D-Димер); доля верных ответов ухудшается до 98 %. Затем на 2-м этапе, если исключён вариант «Нет коагулопатии», возможно уточнение диагностики по двум наборам предикторов. НС-классификация показала 100 % верных ответов при обучении, тестировании и валидации на выборках n и k : по набору пяти предикторов (Тр, Г-6-ФДГ, Св.Нб, A_0 , РКФМ) MLP 5-11-5 на n -выборке, по набору 4 предикторов (Тр, A_0 , Тсс, РКФМ) MLP 4-9-5 на k -выборке.

Таблица 5
Анализ чувствительности MLP 4-9-5

| РКФМ | Тр | A_0 | Тсс |
|----------|----------|----------|----------|
| 3,590925 | 2,015664 | 1,626482 | 1,384646 |

Дискриминантный анализ для классификации варианта коагулопатии

Нейросетевая классификация обладает существенным недостатком – «непрозрачностью» принимаемых решений, т.е. отсутствием явно заданных правил классификации. Для получения явно заданных правил классификации проведены линейный и обобщённый дискриминантный анализ для классификации варианта коагулопатии, на тех же выборках с теми же наборами параметров.

Предположения классического дискриминантного анализа (DA) в данном случае выполняются: наблюдаемые величины непрерывные, измерены как минимум в интервальной шкале и имеют нормальное распределение; однородность дисперсий и ковариаций наблюдаемых переменных в разных классах. Умеренные отклонения допустимы; но наиболее применим в данной ситуации обобщённый дискриминантный анализ (GDAM). В отличие от DA, в GDAM можно учитывать взаимодействия между предикторами; а независимые переменные могут быть как категориальными, так и непрерывными. Показателями качества модели классификации являются: статистика лямбда Уилкса (λ), значения частных λ , толерантность. Значение λ вычисляется как отношение детерминанта матрицы внутригрупповых дисперсий/ковариаций к детерминанту общей ковариационной матрицы: λ около 0 свидетельствуют о хорошей дискриминации, а значения λ около 1 – о плохой. Значения частных λ есть отношение λ Уилкса после добавления соответствующей переменной к λ до добавления этой переменной: чем меньше статистика λ , тем больше её вклад в общую дискриминацию. Толерантность определяется как $Tg = 1 - R^2$, где R – коэффициент множественной корреляции данной переменной со всеми другими переменными в модели, и является мерой избыточности переменной в модели. Переменные с Tg меньше заданного значения – нижней границы Tg (обычно 0,01) – в модель не включаются. Чем меньше значение Tg , тем избыточнее переменная в модели, так как переменная несет малую дополнительную информацию.

Таблица 6

Показатели качества модели классификации (1)

| Предикторы | Лямбда Уилкса | Частные λ | F-исключения | Уровень значимости | Толерантность | 1-Толерантность (R-кв.) |
|------------|---------------|-------------------|--------------|--------------------|---------------|-------------------------|
| ФВ | 0,010279 | 0,230199 | 250,1366 | 0,000000 | 0,970041 | 0,029959 |
| Sag | 0,007293 | 0,324435 | 155,7550 | 0,000000 | 0,937937 | 0,062063 |
| Тр | 0,004882 | 0,484642 | 79,5409 | 0,000000 | 0,991167 | 0,008833 |
| РКФМ | 0,004531 | 0,522196 | 68,4413 | 0,000000 | 0,966889 | 0,033111 |
| ПТИ | 0,002958 | 0,800071 | 18,6917 | 0,000000 | 0,883974 | 0,116026 |
| Фибриноген | 0,002969 | 0,797019 | 19,0497 | 0,000000 | 0,889945 | 0,110055 |
| АЧТВ | 0,002702 | 0,875876 | 10,6003 | 0,000000 | 0,960147 | 0,039853 |

Таблица 7

Точность модели классификации (1)

| Предикторы | % правильных | ДВС – p = ,54922 | КП – p = ,08549 | ИТ – p = ,18394 | Нет коагулопатии – p = ,08031 | Печеночная – p = ,04404 | Уремическая – p = ,05699 |
|------------------|--------------|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| ДВС | 99,0566 | 210 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| КП | 96,9697 | 1 | 32 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ИТ | 90,1409 | 7 | 0 | 64 | 0 | 0 | 0 |
| Нет коагулопатии | 96,7742 | 0 | 0 | 0 | 30 | 1 | 0 |
| Печеночная | 100,0000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 | 0 |
| Уремическая | 100,0000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 |
| Всего | 97,1503 | 218 | 32 | 66 | 30 | 18 | 22 |

Перед статистической обработкой данные были нормированы следующим образом: каждое измерение лабораторных параметров поделено на величину, равную середине интервала значений соответствующего параметра в норме.

Для 1-го этапа диагностики, по выборке N , для 7 предикторов: $x_1 = \text{ФВ}/(100\%)$, $x_2 = \text{Sag}/(18,1 \text{ см}^2)$, $x_3 = \text{Тр}/(300 \cdot 10^9/\text{л})$, $x_4 = \text{РКФМ}/(3,4 \text{ мг}\%)$, $x_5 = \text{ПТИ}/(110\%)$, $x_6 = \text{Фибриноген}/(3 \text{ г/л})$, $x_7 = \text{АЧТВ}/(35 \text{ сек})$, получены функции классификации (с 97% верных ответов) при $\lambda = 0,002$:

$$\begin{aligned}
 G_1 &= -164,757 + 121,727x_1 + \\
 &+ 38,425x_2 + 21,366x_3 + 3,788x_4 + \\
 &+ 61,182x_5 + 1,615x_6 + 52,351x_7; \\
 G_2 &= -117,765 + 47,538x_1 + \\
 &+ 17,703x_2 + 7,957x_3 + 8,639x_4 + \\
 &+ 64,576x_5 - 0,437x_6 + 74,378x_7; \\
 G_3 &= -165,085 + 105,692x_1 + \\
 &+ 53,008x_2 + 10,751x_3 + 0,728x_4 + \\
 &+ 65,915x_5 - 1,212x_6 + 51,486x_7; \\
 G_4 &= -139,836 + 96,97x_1 + \\
 &+ 27,875x_2 + 56,347x_3 + 0,669x_4 + \\
 &+ 77,306x_5 - 0,959x_6 + 47,539x_7;
 \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned}
 G_5 &= -123,808 + 95,247x_1 + \\
 &+ 29,901x_2 + 50,17x_3 + 1,845x_4 + \\
 &+ 49,304x_5 - 1,889x_6 + 52,638x_7; \\
 G_6 &= -186,544 + 146,688x_1 + \\
 &+ 25,02x_2 + 35,336x_3 + 1,605x_4 + \\
 &+ 68,731x_5 - 1,355x_6 + 48,172x_7.
 \end{aligned}$$

Показатели качества и точность модели классификации (1) отражены в табл. 6 и 7.

Из табл. 7 видно, что общая точность 97%, и хуже всего распознаётся вариант «ИТ» – 90%.

Алгоритм прогноза варианта коагулопатии по (1):

1) Значения x_1, \dots, x_7 подставляются в функции классификации G_1, \dots, G_6 из (1).

2) Среди чисел G_1, \dots, G_6 выбирается наибольшее значение функции.

3) Если наибольшее значение G_1 , то прогнозируется ДВС; если G_2 – КП, если G_3 – ИТ, если G_4 – Нет коагулопатии, если G_5 – Печеночная, если G_6 – Уремическая.

Для экспресс-диагностики, по выборке N , для пяти предикторов: $x_1 = \text{Тр}/(300 \cdot 10^9/\text{л})$, $x_2 = \text{ПТИ}/(110\%)$, $x_3 = \text{Фибриноген}/(3 \text{ г/л})$, $x_4 = \text{АЧТВ}/(35 \text{ сек})$, $x_5 = \text{РКФМ}/(3,4 \text{ мг}\%)$, получены функции классификации (с 93% верных ответов) при $\lambda = 0,03$:

$$\begin{aligned}
 G_1 &= -55,9339 + 18,1216x_1 + 59,6053x_2 + 4,2479x_3 + 49,504x_4 + 3,881x_5; \\
 G_2 &= -99,5366 + 6,8747x_1 + 64,2484x_2 + 0,745x_3 + 73,0441x_4 + 8,712x_5; \\
 G_3 &= -50,1837 + 9,2784x_1 + 66,6483x_2 + 2,1913x_3 + 47,3943x_4 + 1,0771x_5; \\
 G_4 &= -73,6082 + 53,5751x_1 + 75,7568x_2 + 0,982x_3 + 45,4962x_4 + 0,7053x_5; \\
 G_5 &= -57,3582 + 47,6203x_1 + 48,0528x_2 + 0,1614x_3 + 50,4234x_4 + 1,9158x_5; \\
 G_6 &= -53,0532 + 29,9689x_1 + 64,5534x_2 + 0,6064x_3 + 46,4967x_4 + 1,4266x_5.
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Показатели качества и точность модели классификации (2) отражены в табл. 8 и 9.

Таблица 8

Показатели качества модели классификации (2)

| Предикторы | Лямбда Уилкса | Частные λ | F-исключения | Уровень значимости | Толерантность | 1-Толерантность (R-кв.) |
|------------|---------------|-----------|--------------|--------------------|---------------|-------------------------|
| Тр | 0,089486 | 0,364105 | 131,3337 | 0,000000 | 0,994395 | 0,005605 |
| ПТИ | 0,042153 | 0,772951 | 22,0895 | 0,000000 | 0,887176 | 0,112824 |
| Фибриноген | 0,048691 | 0,669160 | 37,1797 | 0,000000 | 0,907844 | 0,092156 |
| АЧТВ | 0,047171 | 0,690730 | 33,6704 | 0,000000 | 0,963386 | 0,036614 |
| РКФМ | 0,083326 | 0,391024 | 117,1156 | 0,000000 | 0,969463 | 0,030537 |

Таблица 9

Точность модели классификации (2)

| Предикторы | % правильных | ДВС – p = ,54922 | КП – p = ,08549 | ИТ – p = ,18394 | Нет коагулопатии – p = ,08031 | Печеночная – p = ,04404 | Уремическая – p = ,05699 |
|------------------|--------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| ДВС | 98,58491 | 209 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| КП | 90,90909 | 3 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ИТ | 91,54929 | 6 | 0 | 65 | 0 | 0 | 0 |
| Нет коагулопатии | 70,96774 | 0 | 0 | 1 | 22 | 0 | 8 |
| Печеночная | 82,35294 | 1 | 0 | 0 | 0 | 14 | 2 |
| Уремическая | 90,90909 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 20 |
| Всего | 93,26425 | 220 | 33 | 67 | 22 | 14 | 30 |

Из табл. 9 видно, что общая точность 93 %, и хуже всего распознаётся вариант «Нет коагулопатии» – 70 %.

Алгоритм прогноза варианта коагулопатии по (2):

1) Значения x_1, \dots, x_5 подставляются в функции классификации G_1, \dots, G_6 из (2).

2) Среди чисел G_1, \dots, G_6 выбирается наибольшее значение функции.

3) Если наибольшее значение G_1 , то прогнозируется ДВС; если G_2 – КП, если G_3 – ИТ, если G_4 – Нет коагулопатии, если G_5 – Печеночная, если G_6 – Уремическая.

Для 2-го этапа диагностики, по выборке n, для пяти предикторов: $x_1 = \text{Тр}/(300 \cdot 10^9/\text{л})$, $x_2 = \text{Г-6-ФДГ}/(27,5 \text{ усл.ед.})$, $x_3 = \text{Св.Нб}/(0,83 \text{ г/л})$, $x_4 = \text{А}_0/(0,3 \text{ усл.ед.})$, $x_5 = \text{РКФМ}/(3,4 \text{ мг\%})$, получены функции классификации (с 100 % верных ответов) при $\lambda = 0,0006$:

$$G_1 = -19,379 + 99,424x_1 + 25,345x_2 - 0,2157x_3 + 6,7388x_4 + 5,9171x_5;$$

$$G_2 = -70,6358 + 49,2232x_1 + 25,1646x_2 + 1,9274x_3 + 19,0676x_4 + 10,6787x_5;$$

$$G_3 = -11,1393 + 64,4131x_1 + 23,0366x_2 - 0,0647x_3 + 9,1988x_4 + 2,1214x_5; \tag{3}$$

$$G_4 = -120,642 + 307,708x_1 + 64,162x_2 + 0,118x_3 + 13,973x_4 + 2,524x_5;$$

$$G_5 = -112,338 + 220,985x_1 + 110,772x_2 + 2,254x_3 + 19,837x_4 + 0,982x_5.$$

Показатели качества и точность модели классификации (3) отражены в табл. 10 и 11.

Из табл. 11 видно, что общая точность 100 %, но обусловлено это малым объемом выборки и её нерепрезентативностью (вариант «нет коагулопатии» отсутствует).

Алгоритм прогноза варианта коагулопатии по (3):

1) Значения x_1, \dots, x_5 подставляются в функции классификации G_1, \dots, G_5 из (3).

2) Среди чисел G_1, \dots, G_5 выбирается наибольшее значение функции.

3) Если наибольшее значение G_1 , то прогнозируется ДВС; если G_2 – КП, если G_3 – ИТ, если G_4 – Печеночная, если G_5 – Уремическая.

Также для 2-го этапа диагностики, по выборке k_i для четырех предикторов: $x_1 = \text{Tr}/(300 \cdot 10^9/\text{л})$, $x_2 = A_0/(0,3 \text{ усл.ед.})$, $x_3 = \text{Tсс}/(1,75 \text{ мин.})$, $x_4 = \text{РКФМ}/(3,4 \text{ мг}\%)$, получены функции классификации (с 97% верных ответов) при $\lambda = 0,002$:

$$G_1 = -24,228 + 55,9499x_1 + 0,4818x_2 + 10,1959x_3 + 7,6299x_4;$$

$$G_2 = -80,9815 + 25,4101x_1 + 2,0076x_2 + 21,7833x_3 + 15,3653x_4;$$

$$G_3 = -7,86245 + 28,78496x_1 + 0,7683x_2 + 6,06446x_3 + 2,06396x_4; \quad (4)$$

$$G_4 = -46,2263 + 132,716x_1 + 0,8923x_2 + 3,0198x_3 + 3,087x_4;$$

$$G_5 = -28,2685 + 87,1763x_1 + 2,0725x_2 + 7,2208x_3 + 3,3907x_4.$$

Таблица 10

Показатели качества модели классификации (3)

| Предикторы | Лямбда Уилкса | Частные λ | F-исключения | Уровень значимости | Толерантность | 1-Толерантность (R-кв.) |
|------------|---------------|-------------------|--------------|--------------------|---------------|-------------------------|
| Tr | 0,004433 | 0,142820 | 61,51853 | 0,000000 | 0,907974 | 0,092026 |
| Г-6-ФДГ | 0,001299 | 0,487358 | 10,78176 | 0,000005 | 0,849938 | 0,150062 |
| Св. Нь | 0,001080 | 0,586340 | 7,23132 | 0,000167 | 0,851297 | 0,148703 |
| A_0 | 0,000910 | 0,695803 | 4,48118 | 0,004270 | 0,824359 | 0,175641 |
| РКФМ | 0,001388 | 0,456311 | 12,21276 | 0,000001 | 0,848979 | 0,151021 |

Таблица 11

Точность модели классификации (3)

| Предикторы | % правильных | ДВС – p = ,46000 | КП – p = ,20000 | ИТ – p = ,14000 | Печеночная – p = ,04000 | Уремическая – p = ,16000 |
|-------------|--------------|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|
| ДВС | 100,0000 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| КП | 100,0000 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| ИТ | 100,0000 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Печеночная | 100,0000 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Уремическая | 100,0000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| Всего | 100,0000 | 23 | 10 | 7 | 2 | 8 |

Таблица 12

Показатели качества модели классификации (4)

| Предикторы | Лямбда Уилкса | Частные λ | F-исключения | Уровень значимости | Толерантность | 1-Толерантность (R-кв.) |
|------------|---------------|-------------------|--------------|--------------------|---------------|-------------------------|
| Tr | 0,079890 | 0,298817 | 70,98256 | 0,000000 | 0,991535 | 0,008465 |
| A_0 | 0,034236 | 0,697284 | 13,13263 | 0,000000 | 0,998285 | 0,001715 |
| Tсс | 0,038832 | 0,614763 | 18,95595 | 0,000000 | 0,998100 | 0,001900 |
| РКФМ | 0,053408 | 0,446977 | 37,42679 | 0,000000 | 0,989439 | 0,010561 |

Таблица 13

Точность модели классификации (4)

| Предикторы | % правильных | ДВС – p = ,62791 | КП – p = ,07752 | ИТ – p = ,13178 | Печеночная – p = ,06202 | Уремическая – p = ,10078 |
|-------------|--------------|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|
| ДВС | 98,7654 | 80 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| КП | 90,0000 | 1 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| ИТ | 100,0000 | 0 | 0 | 17 | 0 | 0 |
| Печеночная | 87,5000 | 0 | 0 | 0 | 7 | 1 |
| Уремическая | 100,0000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| Всего | 97,6744 | 81 | 10 | 17 | 7 | 14 |

Показатели качества и точность модели классификации (4) отражены в табл. 12 и 13.

Из табл. 13 видно, что общая точность 97%, и хуже всего распознаётся вариант «Печеночная» – 87%.

Алгоритм прогноза варианта коагулопатии по (4):

1) Значения x_1, \dots, x_4 подставляются в функции классификации G_1, \dots, G_5 из (4).

2) Среди чисел G_1, \dots, G_5 выбирается наибольшее значение функции.

3) Если наибольшее значение G_1 , то прогнозируется ДВС; если G_2 – КП, если G_3 – ИТ, если G_4 – Печеночная, если G_5 – Уремическая.

Заключение

Таким образом, результаты нейросетевого и дискриминантного анализа по различным наборам предикторов могут быть использованы для дифференциальной диагностики варианта коагулопатии, обеспечивая для НС-классификации процент правильных ответов 100% от числа всех имеющихся наблюдений, и 97% для ДА-классификации.

Одним из возможных путей диагностики варианта G коагулопатии (вариант G_1 – ДВС, G_2 – КП, G_3 – ИТ, G_4 – Нет коагулопатии, G_5 – Печеночная, G_6 – Уремическая) по набору лабораторных параметров, является двухэтапный. На 1-м этапе по набору 7 предикторов (Тр, Фибриноген, АЧТВ, Саг, ФВ, РКФМ, ПТИ) делается либо первоначальный MLP 7-30-6 НС-прогноз G, показавший 100% верных ответов при обучении, тестировании и валидации на выборке N; либо ДА-прогноз по (1) с 97% верных ответов. Возможна экспресс-диагностика либо MLP 5-8-6 по набору пяти предикторов: Тр, Фибриноген, АЧТВ, ПТИ, РКФМ (D-Димер); доля верных ответов ухудшается до 98%; либо ДА-классификация (2), до 93% верных ответов. Затем на 2-м этапе, если исключён вариант «Нет коагулопатии», возможно уточнение диагностики по двум наборам предикторов. НС-классификация показала 100% верных ответов при обучении, тестировании и валидации на выборках n и k; по набору пяти предикторов (Тр, Г-6-ФДГ, Св.Нб, A_0 , РКФМ) MLP 5-11-5 на n-выборке, по набору 4 предикторов (Тр, A_0 , Тсс, РКФМ) MLP 4-9-5 на k-выборке. Соответственно, ДА-классификация по (3) и (4) показала 100% и 97% верных ответов.

За последние годы наши представления о системе гемостаза значительно

изменились. Современная концепция нарушения гемостаза при лептоспирозе состоит в том, что существует множество видов коагулопатий с характерными признаками. К сожалению, врачам-инфекционистам не всегда легко ориентироваться в сложных вопросах дифференциальной диагностики коагулопатий. А ведь от этих знаний и умения решать сложные вопросы гемостазиологии во многом зависит успех лечебных мероприятий, которые, безусловно, отличаются друг от друга при разных видах гемостазиологических нарушений. Указанный алгоритм классификации реализован на С# в виде автономного программного блока медицинской системы поддержки принятия решений, с удобным интерфейсом, позволяющим по любому из нескольких наборов предикторов (лабораторных показателей) определить вид коагулопатии при лептоспирозе с вероятностью ошибки 3–5% от числа наблюдений. Особенно важной с практической точки зрения является возможность экспресс-диагностики вида коагулопатии при лептоспирозе по набору из пяти предикторов (Тр, Фибриноген, АЧТВ, ПТИ, РКФМ (D-Димер)). Именно эти лабораторные тесты легко и быстро выполнимы в лечебной организации любого уровня даже в условиях экономии материальных ресурсов. Созданный нами блок классификационного анализа коагулопатии в СППР при лептоспирозе позволяет в кратчайшие сроки интерпретировать результаты комплекса лабораторных исследований, быстро, объективно и унифицированно решить задачу дифференциальной диагностики и определения дальнейшей терапевтической тактики. А целью модернизации тактических подходов к терапии гемостазиологических нарушений является снижение летальности при тяжелых формах лептоспироза.

Список литературы

1. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Пронин М.Г. Лептоспироз: осложнения, причины смерти и патоморфогенез // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2015. – № 3. – С. 36–46.
2. Городин В.Н. Патогенетическое обоснование и оптимизация интенсивной терапии тяжелых форм лептоспироза: Автореф. дис. доктора мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2007. – 75 с.
3. Лебедев В.В., Мойсова Д.Л., Подсадняя А.А., Свистунов Н.В. Гемолитико-уремический синдром как вариант патологии системы гемостаза при лептоспирозе // Фундаментальные исследования – 2013. – № 7–2. – С. 334–338.
4. Мойсова Д.Л., Лебедев В.В., Подсадняя А.А. Дифференциальная диагностика коагулопатий при лептоспирозе // Инфекционные болезни. – 2015 – Т. 13, № 1. – С. 230.

5. Мойсова Д.Л., Лебедев В.В., Подсадняя А.А. Нарушения гемостаза при лептоспирозе // Инфекционные болезни. – 2012 – Т. 10, № 3. – С. 67–74.
6. Мойсова Д.Л., Лебедев В.В., Подсадняя А.А. Тромбоцитопения при лептоспирозе // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 94–98.
7. Мойсова Д.Л., Шкиря Т.В., Городин В.Н. Методы статистической классификации в прогнозировании варианта коагулопатии при лептоспирозе. Материалы Межрегионального Форума специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России» с заседанием профильной комиссии по специальности «инфекционные болезни» Министерства Здравоохранения РФ – 8–10 июня 2016 г. / Национальное научное общество инфекционистов, Кубанский государственный медицинский университет, министерство здравоохранения Краснодарского края – М.: ООО «Буки Веди», 2016. – С.145–147.
8. Синьков С.В. Диагностика и интенсивная терапия коагулопатий у больных с абдоминальной хирургической патологией: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2009. – 44 с.
9. Халафян А.А. Анализ и синтез медицинских систем поддержки принятия решений на основе технологий статистического моделирования: Автореф. дис. д-ра технических наук. – Краснодар, 2010. – 47 с.
10. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. Монография. – М.: ЛКИ (URSS), 2008. – 320 с.
11. Халафян А.А., Городин В.Н., Савенко Д.В. Идентификация состояния больных лептоспирозом посредством факторного и дискриминантного анализов // Известия высших учебных заведений. Северокавказский регион. Естественные науки. – 2008. – № 1. – С. 189–190.
12. Шкиря Т.В., Мойсова Д.Л. Дифференциальная диагностика нарушений гемостаза при лептоспирозе методами статистической классификации. Медицинская наука и здравоохранение: материалы XIV научно-практической конференции молодых учёных и студентов Юга России, г. Краснодар, 28–29 марта 2016 г. / Под ред. Редько А.Н., Компаниец О.Г., Басова А.А. – Краснодар, 2016. – С. 147–149.