

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КІЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»**

**Факультет прикладної математики
Кафедра прикладної математики**

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

_____ О.Р. Чертов

“ ____ ” 2015 р.

Дипломна робота

на здобуття ступеня бакалавра

зі спеціальності 6.040301 «Прикладна математика»

на тему: Математичне моделювання оптимальних стратегій діагностики
цервікальних патологій у жінок України

Виконала: студентка 4 курсу, групи КМ-12

Кузьменко Анастасія Юріївна

Керівник: ст. викл., Копичко С. М _____

Консультанти:

- зі спеціальних питань доцент, к. б. н., Соловйов С.О. _____

- з нормоконтролю ст. викл., Мальчиков В.В. _____

Рецензент: доцент, к. ф. – м. н., Шубенкова І.А. _____

Засвідчую, що у цій дипломній
роботі немає запозичень з праць інших
авторів без відповідних посилань.

Студент _____

**Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут»**

Факультет прикладної математики

Кафедра прикладної математики

Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)

Спеціальність 6.040301 “Прикладна математика”

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ О. Р. Чертов

«____» _____ 2015 р.



на дипломну роботу студента

Кузьменко Анастасії Юріївні

1. Тема роботи: «Математичне моделювання оптимальних стратегій діагностики цервікальних патологій у жінок України», керівник роботи старший викладач Копичко С.М., затверджена наказом по університету від “19” травня 2015 р. №1039-С.
2. Термін подання студентом роботи: «12» червня 2015 року.
3. Вихідні дані до роботи:
 - експериментальні дані досліджень кафедри вірусології НМАПО імені П. Л. Шушки.

4. Зміст роботи:

- вивчити літературні джерела за тематикою дослідження, в тому числі оглянути різні методики побудови математичних моделей оптимальних стратегій діагностики цервікальних патологій у жінок,
- провести порівняльний аналіз математичних методів,
- обґрунтувати вибір обраних методів,
- розробити математичну модель для побудови оптимальних стратегій діагностики цервікальних патологій у жінок,
- розробити інформаційну систему для аналізу корисності діагностичних стратегій скринінга патологій шийки матки.

5. Перелік ілюстративного матеріалу (із зазначенням плакатів, презентацій тощо)

- теоретичні викладення щодо побудови математичної моделі оптимальних стратегій діагностики цервікальних патологій у жінок;
- теоретичні викладення щодо формалізованого визначення та побудова функцій корисності ВПЛ- та цитологічного тесту на основі статистичних даних клініко-лабораторних спостережень жінок різного віку в Україні;

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Математичне моделювання функцій корисності (розділ 3)	Соловйов С.О., доцент кафедри ПМА ФПМ		

7. Дата видачі завдання: "25" жовтня 2014 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів роботи та питань, які мають бути розроблені відповідно до завдання	Термін виконання	Примітка
1.	Вивчення літератури за тематикою роботи та збір даних	20.11.2014	
2.	Проведення аналізу математичних	30.11.2014	

	методів		
3.	Підготовка матеріалів до першого та другого розділу дипломної роботи	30.12.2014	
4.	Формалізоване визначення та побудова функцій корисності ВПЛ-та цитологічного тесту на основі статистичних даних клініко-лабораторних спостережень жінок різного віку в Україні.	01.03.2015	
5.	Підготовка матеріалів третього розділу дипломної роботи	09.03.2015	
6.	Програмна реалізація розробленої математичної моделі	13.03.2015	
7.	Підготовка четвертого розділу дипломної роботи	01.04.2015	
8.	Перевірка та тестування розробленої моделі	16.04.2015	
9.	Підготовка п'ятого та шостого розділу дипломної роботи	20.04.2015	

Студент

А. Ю. Кузьменко



Керівник роботи

С. М. Копичко

ЗМІСТ

СПИСОК ТЕРМІНІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	6
ВСТУП.....	9
1 ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ.....	10
2 АНАЛІЗ ПРЕДМЕТНОЇ ОБЛАСТІ ТА МАТЕМАТИЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЯ.....	11
2.1 Цервікальний рак та ВПЛ-інфекція.....	11
2.2 Програми скринінгу ВПЛ-інфекції та цервікальних патологій.....	12
2.3 Наявні математичні моделі розвитку цервікальних патологій та ефективності їх скринінгу	16
3 ВИБІР МЕТОДУ ТА ПОБУДОВА МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ	23
3.1 Математичне моделювання функцій корисності	23
3.2 Концептуальна модель оптимальної програми скринінгу	26
4 РЕЗУЛЬТАТИ МОДЕЛЮВАННЯ.....	29
4.1 Математичне моделювання функцій корисності	29
4.2 Моделювання оптимальних стратегій скринінгу. Розрахунки	31
5 РОЗРОБКА ПРОГРАМНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ.....	34
5.1 Опис дизайну програми та керівництво користувача	34
5.2 Архітектура розроблюваного програмного забезпечення	36
5.3 Випробування розробленого програмного забезпечення	37
ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	41
ДОДАТКИ	43
Додаток А. Лістинг програми.....	43
Додаток Б. Ілюстративні матеріали	54
Додаток В. Код розрахунків	65

СПИСОК ТЕРМІНІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

CIN – дисплазія шийки матки.

ВПЛ – Вірус папіломи людини.

Гістеректомія (дав.-грец. ὑστέρα — матка + ἔκτομή — ектомія, видалення; інші поширені назви - ампутація матки, екстирпaciя матки, вирізування матки) – гінекологічна операція, при якій видаляється матка жінки.

Канцерогенез – складний патофізіологічний процес виникнення і розвитку пухлини.

РШМ – рак шийки матки.

Скринінг – система первинного обстеження груп клінічно безсимптомних осіб з метою виявлення випадків захворювання.

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія – захворювання, яке супроводжується атиповими змінами епітелію слизової оболонки та являє собою переходну форму від здорової шийки матки до раку. Не завжди, але досить часто дисплазія переходить у рак шийки матки, тому дуже важливою є своєчасна діагностика захворювання та призначення адекватного лікування.

Цитологічне дослідження - це лабораторне дослідження з оцінки стану клітин організму та їх продуктивності.

АНОТАЦІЯ

Дана дипломна робота присвячена пошуку оптимальних стратегій діагностики цервіальних патологій у жінок в Україні за допомогою обраних математичних методів. А також створення програмного забезпечення для аналізу корисності діагностичних стратегій скринінга патологій шийки матки.

Цей програмний модуль являє собою прикладну програму, яка слугує для полегшення роботи, пов'язаної з аналізом даних клініко-лабораторних досліджень. Функціональність програми та розроблений інтерфейс забезпечують швидку і легку роботу з базою даних та обрахунку і побудови функцій корисності .

В програмному модулі реалізовано фармакоекономічний метод «витрати-корисність» з побудовою функції корисності на основі даних спостережень та подальшим моделюванням природи захворювання.

В даній дипломній роботі розроблено архітектуру програмного модуля і зручний інтерфейс.

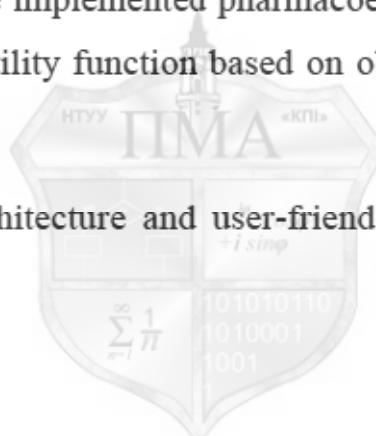
ABSTRACT

This diploma is devoted to finding optimal strategies for the diagnosis of cervical lesions in women in Ukraine by selected mathematical methods. As well as creating software to analyze the diagnostic utility of screening strategies for abnormalities of the cervix.

This software module is a software program that serves to facilitate the work related to the data analysis of clinical and laboratory research. The functionality of the applications and designed interface provides a quick and easy work with database and calculation and construction of utility functions.

As a software module implemented pharmacoeconomic method of "cost-utility" with the construction of utility function based on observations and further modeling nature of the disease.

Software module architecture and user-friendly interface is developed in this diploma.



ВСТУП

Рак шийки матки (РШМ) щорічно забирає життя більш ніж 270 тис. жінок по всьому світі та є однією із найбільш смертельних форм пухлинних утворень [1, 2]. В Україні РШМ посідає 2-е місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку та спричинює більше 2 тис. смертей на рік [3, 4]. Основними методами діагностики при скринінгових обстеженнях на передпухлинні патології шийки матки залишаються цитологічний тест та молекулярно-генетичний тест (ВПЛ-тест) [4, 5].

Актуальним стає питання ефективного поєднання зазначених методів та розробка оптимальних стратегій діагностики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки з метою проведення скринінгових обстежень в Україні. Необхідним в його вирішенні може стати застосування фармакоекономічних моделей, що в лабораторній практиці обґрунтовано в тих випадках, коли виникає необхідність порівняння двох і більше діагностичних технологій для прийняття оптимального рішення [6-8].

Такий підхід може розглядатися як інструмент, що дозволяє обрати більш доцільну стратегію і технологію етіологічної діагностики з урахуванням її вартості та ефективності, або корисності. При цьому доцільно використовувати метод "витрати - корисність" [9], основним критерієм оцінки якого буде функція корисностіожної діагностичної стратегії.

1 ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Мета даної дипломної роботи:

- математичне моделювання оптимальних стратегій діагностики цервікальних патологій у жінок в Україні;
- формалізоване визначення та побудова функцій корисності ВПЛ- та цитологічного тесту на основі статистичних даних клініко-лабораторних спостережень;
- розробка програми, що реалізовує фармакоекономічний метод “витрати-корисність” з побудовою функції корисності на основі даних спостережень та подальшим моделюванням природи захворювання.



2 АНАЛІЗ ПРЕДМЕТНОЇ ОБЛАСТІ ТА МАТЕМАТИЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЯ

2.1 Цервікальний рак та ВПЛ-інфекція

Вірус папіломи людини (з англ. Human papillomavirus (HPV)) — вірус із представників родини папіломавірусів, що має здатність до реплікації в людському організмі [10].

Існує більше ста типів, або штамів ВПЛ. І лише деякі з цих штамів можуть викликати рак шийки матки. Хоча онкогенні ВПЛ-інфекції є необхідним фактором для розвитку раку шийки матки, імунна система, природно, виключає більшість ВПЛ інфекцій. ВПЛ-інфекція може прогресувати в передракові патологічні клітини, які називаються цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN) [11].

Відповідно до термінології Європейської комісії програми навчання (ECTP), CIN класифікується на 3 типи від CIN1 до CIN3 залежно від ризику прогресування раку шийки матки. З точки зору гістопатології, CIN3 представляє собою передрак i CIN2 потенціальний рак. Люди з CIN1 мають нижчий ризик прогресування раку шийки матки .

За даними класифікації Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (FIGO), I етап являє собою захворювання, що обмежується шийкою матки, стадія II, та, яка вторгається в межі шийки матки, але не стінки таза або нижньої третини піхви, етап III є хворобою на стінці таза або нижньої третини піхви і стадія IV присутня, коли пухлина проростає в слизову оболонку сечового міхура або прямої кишki, або виходить за межі малого таза. 5 річне виживання 85% для стадії I, 65% для стадії II, 35% для стадії III і 7% для стадії IV.

Наявність передракових аномальних клітин та ранніх етапів цервікального раку часто протікає безсимптомно, тому запобігання раку шийки матки являється центром інтенсивного скринінгу.

Найбільш широко використовуваний метод скринінгу раку шийки матки є Пап-тест. Центри Контролю Захворювання та Профілактики (The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) забезпечують загальні керівні принципи для Пап-тест в Сполучених Штатах. Жінкам радять починати скринінг або у віці 21 або через 3 років після початку статевого життя, в якому б віці воно не почалось. Жінки між 65 і 70 років можуть припинити скринінг після консультації зі своїм лікарем, якщо вони не мали три аномальні результати скринінгу підряд або не мали аномальних результатів скринінгу протягом 10-ти років. Жінки, які мали гістеректомію не потребують скринінгу. Скринінг методи, такі як Пап-тест та пов'язані з цим витрати, рівні специфічності, і рівні чутливості методу [11].

2.2 Програми скринінгу ВПЛ-інфекції та цервікальних патологій

Дослідження стратегій скринінгу раку шийки матки розглядає лише обмежену кількість заздалегідь визначених стратегій. Mandelblatt та інші розглядають 42 різних сценаріїв, але ці 42 сценарії лише частка всіх можливих сценаріїв, які можуть бути розглянуті, з урахуванням залежних від віку ризиків, пов'язаних з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN) і раком шийки матки. Це означає, що зміна скринінгових інтервалів могла забезпечити більшу економічну ефективність стратегіям скринінгу.

Важливість віку, в якому виконується дослідження вже зазначалося в літературі. Наприклад, Mandelblatt та інші зауважив, що припиняти скринінг на 75 році замість скринінгу до смерті має 98% переваг для здоров'я. Голді та ін. прогнозує, що скринінг жінок один раз у своєму житті у віці 35 років може знизити захворюваність на рак шийки матки на 25-36%. Тим не менш, вони не скористалися повною мірою потенціалом оптимально тимчасових скринінгів за рахунок оптимізації, оскільки вони розглядають лише невелику кількість заздалегідь визначених стратегій скринінгу.

В даний час, моделювання не використовується для побудови динамічних економічно ефективних стратегій скринінгу для профілактики раку шийки матки. Імітаційні моделі, як правило, використовуються для порівняння існуючих стратегій скринінгу, такі як скринінг кожні 2, 3 і 5 років. Деяка інтуїція та досвід природної історії цервіального канцерогенезу використовується, щоб розглянути різний початковий і кінцевий вік для скринінгу, і знайти кращий вік для скринінгу, якщо скринінг доступний для жінки. Лора А. Маклей та ін. з Університету Співдружності Вірджинії імітували природну історію цервіального канцерогенезу. Потім застосували методи моделювання, оптимізації, щоб побудувати рентабельні динамічні стратегії скринінгу, щоб порівняти ці показники продуктивності. Такі стратегії є більш економічно ефективним, ніж стратегії, що використовуються на практиці, або розглядалися в літературі досі. Метою даного дослідження було показати, що моделювання оптимізації може бути використане для ідентифікації динамічних стратегій скринінгу.

Імітаційна модель раку шийки матки складається з двох під-моделей. Перша під-модель імітує природну історію цервіального канцерогенезу. Друга імітує скринінг і лікування, введених клінічних втручань. Природна історична під-модель це шістнадцяти-становий дискретний марківський процес, моделюється для гіпотетичного когорті 100000 жінок у віці від 15 і 85 років. В такій когорті, всі жінки спочатку 15-ти років і, як передбачається, знаходиться в стані а. Кожна жінка проходить через моделювання, поки воно не закінчується на одному з чотирьох поглинаючих станів. Рис.2.2.1 дає графічне представлення процесу Маркова. Квадрати представляють стани здоров'я, а стрілки представляють можливі переходи між станами протягом циклу Маркова на 1 рік. Кожен можливий переход в моделі має набір вікових переходних ймовірностей.

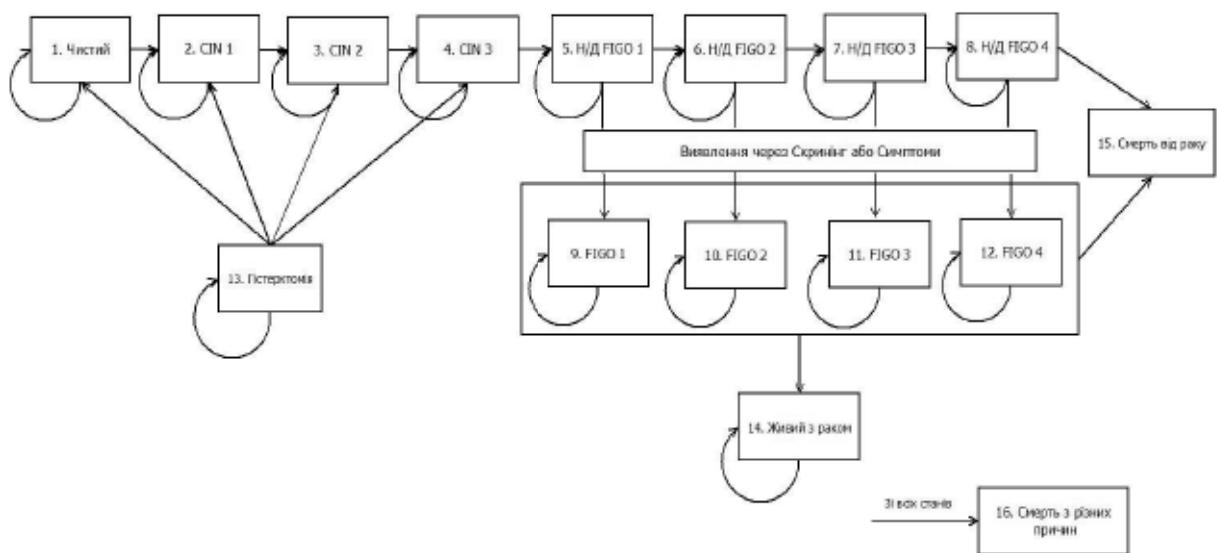


Рисунок 2.2.1 - Графічне представлення процесу Маркова для природного історичного цервікального канцерогенезу

16 станів моделі, а також їх можливі переходи між станами :

1. Чистий: Там немає клітинних змін шийки матки. З цього стану, жінка може залишатися в тому ж стані, прогрес CIN I (тобто інфекції ВПЛ), може перейти до гістеректомії, або померти від якоїсь причини, окрім раку шийки матки.

2. CIN I: Помірні зміни в клітинах на шкірі шийки матки (передраковий стан). З цього стану, жінка може залишитися в цьому ж стані, регресувати в чистий (природно або після успішного лікування наступному істинного позитивного результату тесту), прогресувати в CIN II, перейти до гістеректомії, або померти від якоїсь причини, окрім раку шийки матки.

3. CIN II: Помірні зміни в клітинах на шкірі шийки матки (передраковий стан). З цього стану, жінка може залишитися в тому ж стані, регресувати в чистий (природно або після успішного лікування наступному істинного позитивного результату тесту), прогресувати в CIN III, перейти до гістеректомії, або померти від якоїсь причини, окрім раку шийки матки.

4. CIN III: Різкі зміни клітин на шкірі шийки матки (передраковий стан). З цього стану, жінка може залишитися в тому ж стані, регресувати в чистий (природно або після успішного лікування наступному істинного позитивного

результату тесту), прогресувати до FIGO I раку шийки матки, перейти до гістеректомії, або померти від якоїсь причини, окрім раку шийки матки .

5-8. Недіагностований (Undiag) FIGO I-IV: Рак шийки матки, який не був виявлений через симптоми або скринінг. З цих станів, жінка може залишатися на тій же стадії раку, щоб перейти на наступний етап, розвинути ознаки і перейти до виявлених раком на тому ж рівні, або померти від якоїсь причини, окрім раку шийки матки. У недіагностованому FIGO IV, жінка може перейти до смерті від раку шийки матки. Стани невиявлення FIGO I-III не призводять до смерті від раку шийки матки, оскільки передбачається, що симптоми представляють себе до смерті. Симптоми раку захоплюються переходів відповідні діагноз стану FIGO.

9-12. Діагноз (Діаг.) FIGO I-IV: Рак, який був виявлений за допомогою симптомів або скринінгу. У цих станах жінка лікується від раку шийки матки в залежності від стадії раку. Якщо лікування пройшло успішно, і ні повторення раку не бачив протягом 5 років, жінка переходить у стан рак шийки матки. В іншому випадку, вона переходить у стан смерті від раку. Протягом 5 років жінка може померти від якоїсь причини, окрім раку шийки матки.

13. Гістеректомія: гістеректомія потрібна з інших, замість раку шийки матки, причин. Якщо гістеректомія потрібна з якоїсь причини, крім раку шийки матки, немає жодних ризиків для розвитку передракових уражень або раку шийки матки. Таким чином, з цього стану жінка може або залишитися на тому ж стані або померти від якоїсь причини, окрім раку шийки матки.

14. Рак шийки матки: рак шийки матки через 5 років після діагностики та лікування раку. Жінки в цьому стані, можуть залишатися в тому ж стані, або померти від якоїсь причини, що не пов'язані з раком шийки матки. Враховуючи виживання за 5 років, вірогідність смерті від раку шийки матки мала, тому цей проміжок часу використовується.

15. Смерть від раку: Смерть від раку шийки матки.

16. Смерть від іншої причини: Смерть через іншу причину, окрім раку шийки матки [11].

2.3 Наявні математичні моделі розвитку цервікальних патологій та ефективності їх скринінгу

Огляд літератури показує, що деякі математичні моделі були застосовані для вивчення клінічних втручань раку шийки матки. Деякі дослідження зосереджені виключно на побудові моделі, яка точно зображує природну історію раку шийки матки [11].

Майерс та інші побудували дев'ятнадцять станів нестационарної моделі Маркова когорти жінок у віці від 15 до 85. Вони проводять аналіз чутливості, змінюючи параметри моделі, щоб оцінити наслідки змін поширюваності CIN I-III і захворювання на рак шийки матки. Їх головний висновок полягає в тому, що захворювання на рак є найбільш чутливим до захворюваності ВПЛ та ймовірності прогресування від СІН до раку [12].

Ін Чжу Кім з Університету Шеффілда розробив модель для аналізу життєвої економічної ефективності одного ВПЛ для сортування жінок з приблизним і помірним дискаріозом в рамках програми скринінгу NHS. Вона включає в себе модель Маркова, яка імітує модель шляху скринінгу для обстеження і природну історичну моделі раку шийки матки в гіпотетичній когорті. Когорта складалася з 100 000 жінок у віці від 15 і тих, хто раніше мав передракові захворювання і рак шийки матки. Ключовими результатами були число смертей від раку, частота виявлення повноцінного захворювання (CIN2 / 3 і інвазивний рак), отримані роки життя (LYG), роки якісного життя (QALYs) і витрати на QALY, накопичена в NHS перспектива. Всі витрати на QALY, були зіставлені з даними по стратегії - це показало поточне узагальнення. Стратегія вважалася економічно ефективною, якщо ICER менше, ніж 30 000 фунтів стерлінгів, що є загальноприйнятим як ICER-границя у Великобританії. ScHARR кольпоскопічна модель була переглянута і змінена в міру необхідності. Так як модель ScHARR була спочатку розроблена для оцінки економічної ефективності зміни в принципах направлення хворих на окрему кольпоскопію клінік в Англії, це забезпечує не тільки одобрені ймовірності

переходу і висновки кольпоскопії, але й широкий спектр національних даних кольпоскопії.

Модель шляху скринінгу являє собою процес від початкового тесту на цитологію до кольпоскопії, і прогнозує кількість жінок від кожного штату мазка, яких направляють на кольпоскопію кожні 6 місяців. На рис.2.3.1 та рис. 2.3.2 представлени концептуальні представлення шляху моделі скринінгу з або без ВПЛ тестування.

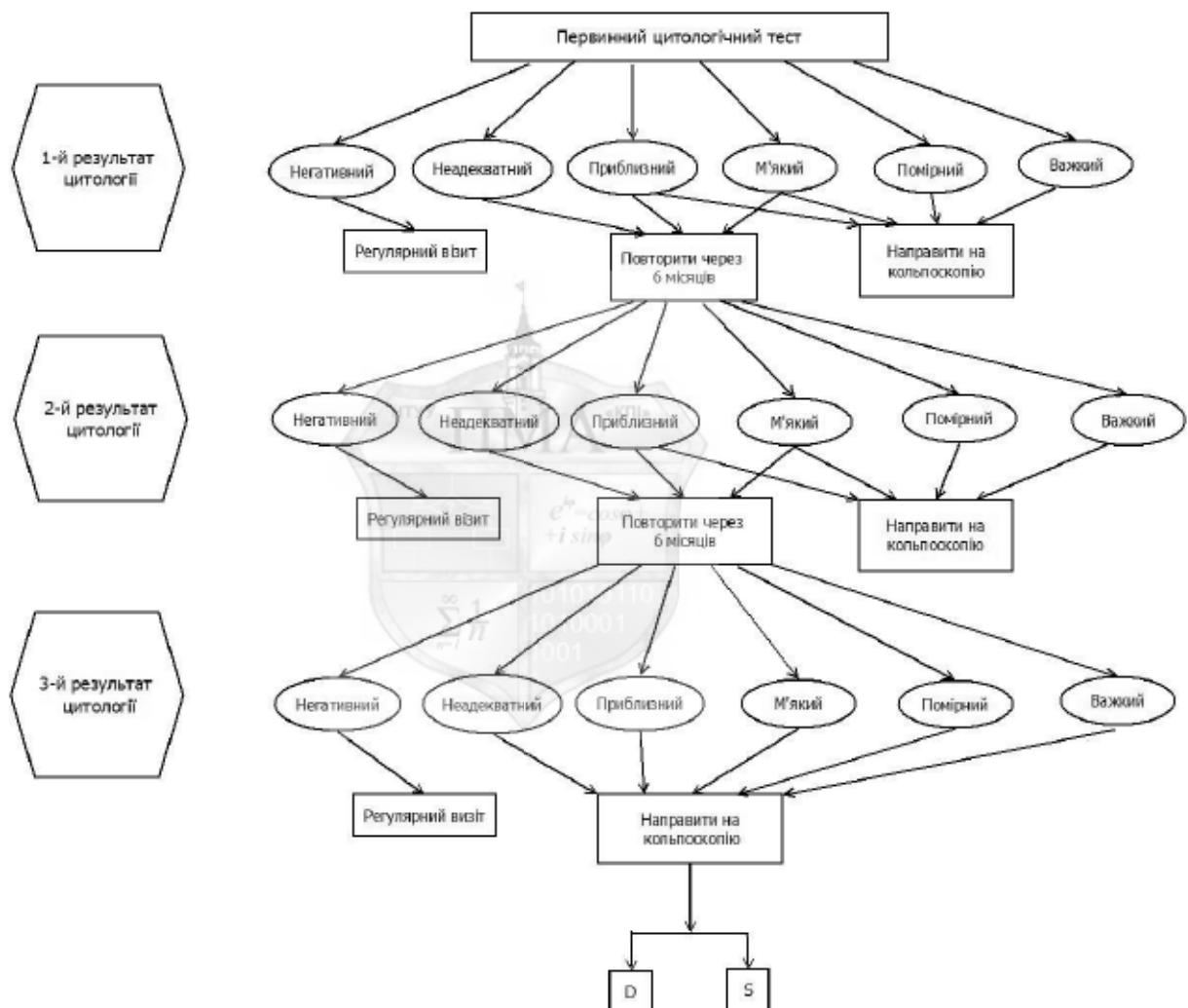


Рисунок 2.3.1 - Концептуальна основа шляху моделі скринінгу без ВПЛ тесту

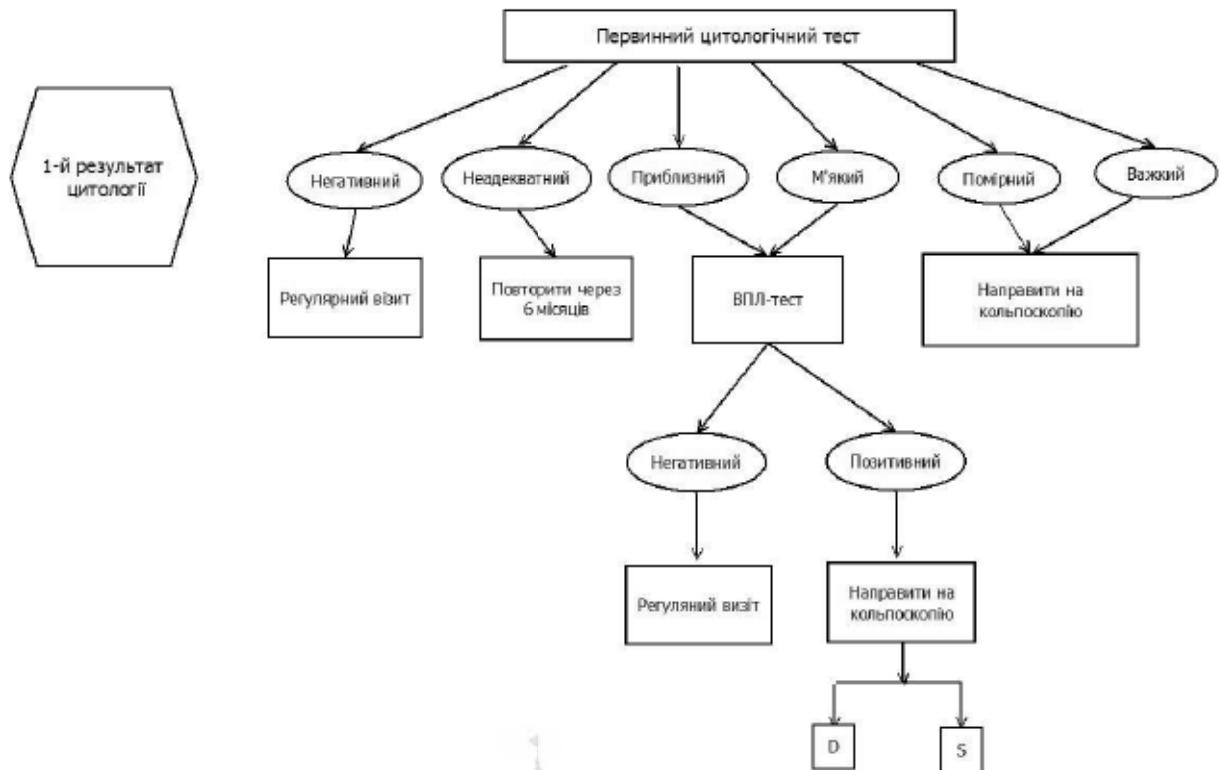


Рисунок 2.3.2 - Концептуальна основа шляху моделі скринінгу з ВПЛ

Наслідуючи сучасне керівництво Великобританії, жінки, скринінг яких у віці між 25 і 64, тобто жінки у віці від 24 до 49 років екрановані кожні три роки і жінки у віці від 50 до 64 років скринінговані кожні п'ять років. Скринінг передбачає певний відсоток жінок у когорті. Це було визначено як охоплення скринінгу. У 2008-09 роках, охоплення складало 78,9% протягом попередніх п'яти років і 69,3% з попередніх 3 років у Великобританії. Жінки, які не відвідують скринінг вважалися тільки відносними до природної історичної моделі.

ВПЛ тест може бути використаний в якості первинного скринінгу модальності, на додаток до цитології або одного ВПЛ для сортування жінок з приблизними і помірними змінами в клінітах шийки матки. Тим не менш, це дослідження було зосереджено на третьому, тому що велика роль ВПЛ-тестування є в розподіленні жінок з приблизними або помірним змінами в клінітах шийки матки на даний момент. Щоб перевірити різницю в рентабельності ВПЛ за віковими групами, вікові обмеження на більш ніж 30 і

40 були встановлені і в порівнянні зі стратегіями, що забезпечують ВПЛ всім жінкам.

12 стратегій обстеження були виділені відповідно до політики напрямку в кольпоскопії, вікова група забезпечення, тестування на ВПЛ і політику управління для жінок з негативним результатом ВЛП.

Ці стратегії були такими:

1) Стратегія А : Жінки з нормальним результатом мазка викликаються для негайної кольпоскопії. Жінки з приблизними результатами мазка викликаються для ре-скринінгу на 6 місяців, і відправляються на кольпоскопію після третього приблизного результату.

2) Стратегія В: Жінки з приблизними або помірними результатами мазка викликаються для ре-скринінгу на 6 місяців, і відправляються на кольпоскопію після третього приблизного або другого помірного результатів.

3) Стратегія С: Всі жінки з нечіткими приблизними результатами і помірними викликаються для негайного кольпоскопії.

4) Стратегія D1: Всі жінки з приблизними або помірними результатами мазка запрошенні на один тест на ДНК ВПЛ. Жінки з позитивним ВПЛ відправляються на кольпоскопію, а жінки з негативним ВПЛ повертаються до звичайної перевірки за стратегією А.

5) Стратегія D2: Всі жінки з приблизними або помірними результатами мазка запрошуються на один тест на ДНК ВПЛ. Жінки з позитивним ВПЛ відправляються на кольпоскопію, а жінки з негативним ВПЛ повертаються до звичайної перевірки за стратегією В.

6) Стратегія D3: Всі жінки з приблизними або помірними результатами мазка запрошуються на один тест на ДНК ВПЛ. Жінки з позитивним ВПЛ відправляються на кольпоскопію, а жінки з негативним ВПЛ повертаються до звичайної перевірки за стратегією С.

7) Стратегія Е1: Жінки старше 30 років з приблизними або помірними результатами мазка запрошенні на один тест на ДНК ВПЛ. Жінки з позитивним ВПЛ відправляються на кольпоскопію, а жінки з негативним ВПЛ

повертаються до звичайної перевірки за стратегією А. Жінки у віці до 30 слідують стратегії А.

8) Стратегія Е2: Жінки у віці старше 30 з приблизними або помірними результатами мазка запрошенні на один тест на ДНК ВПЛ. Жінки з позитивним ВПЛ відправляються на кольпоскопію, а жінки з негативним ВПЛ повертаються до звичайної перевірки за стратегією В. Жінки у віці до 30 років слідують стратегії В.

9) Стратегія Е3: Жінки старше 30 років з приблизними або помірними результатами випробувань мазка запрошенні на один тест на ДНК ВПЛ. Жінки з позитивним ВПЛ відправляються на кольпоскопію, а жінки з негативним ВПЛ повертаються до звичайної перевірки за стратегією С. Жінки у віці до 30 слідують стратегії С.

10) Стратегія F1: Жінки у віці старше 40 з приблизними або помірними результатами мазка запрошенні на один тест на ДНК ВПЛ. Жінки з позитивним ВПЛ відправляються на кольпоскопію, а жінки з негативним ВПЛ повертаються до звичайної перевірки за стратегією А. Жінки у віці до 40 слідують стратегії А.

11) Стратегія F2: Жінки у віці старше 40 з приблизними або помірними результатами мазка запрошенні на один тест на ДНК ВПЛ. Жінки з позитивним ВПЛ відправляються на кольпоскопію, а жінки з негативним ВПЛ повертаються до звичайної перевірки за стратегією В. Жінки у віці до 40 років слідують стратегії В.

12) Стратегія F3: Жінки у віці старше 40 з приблизними або помірними результатами мазка запрошенні на один тест на ДНК ВПЛ. Жінки з позитивним ВПЛ відправляються на кольпоскопію, а жінки з негативним ВПЛ повертаються до звичайної перевірки за стратегією С. Жінки у віці до 40 слідують стратегії С.

Стратегії А , В і С є цитологічними стратегіями, які стосуються жінок з приблизними або помірними мазками кольпоскопії після певної кількості мазків раніше. Стратегія відображає поточні рекомендації менеджменту для

жінок з низьким рівнем надійності аномального 21заємно доповн мазка. Стратегія В була рекомендований раніше для виділення жінок після другого помірного і третього приблизного результату і стратегія С передбачає, що всі жінки з будь-якими відхиленнями, будуть звернені відразу.

Стратегії D, E і F включають в себе одне ВПЛ-тестування для сортування жінок з приблизними і помірними змінами в клінітах шийки матки. Вікові обмеження були застосовані на забезпечені ВПЛ всім жінкам (D), жінкам старше 30 (E) і жінкам старше 40 (F). Вони були розділені на D1-F3 від цитологічного управління для жінок з негативними ВПЛ , так і в вікових групах з обмеженнями.

Природна історична модель складається з 9 станів – чистий, ВПЛ-інфекція, CIN1, CIN2 / 3, 4 інвазійних стадій раку від 1 до 4 і смерть рис.2.3.3.

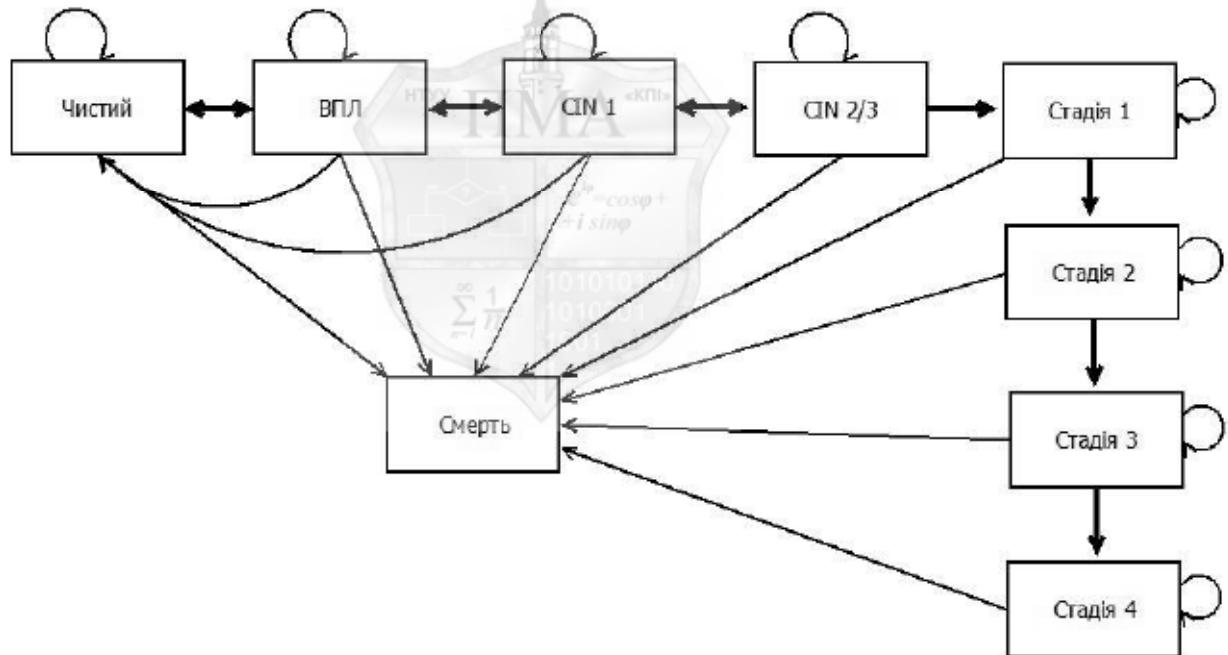


Рисунок 2.3.3 - Природна історична модель

Стан ВПЛ-інфекція був визначений як стан з виявленого вірусу ВПЛ, але не має певних гістологічних симптомів преінвазивного раку. Преінвазивний рак оцінюється в CIN1 і CIN2 / 3. Жінки могли прогресувати і регресувати між цими станами в кожні 6 місяців. Інвазивний рак оцінювався за класифікацією FIGO ступені I-IV. Після того, як жінок з діагнозом інвазивного раку (етап I), вони, як передбачалося, введіть тунельних станів протягом 5 років. Вони

можуть або прогресувати до більш високої інвазивної стадії раку або залишитись на цій стадії або померти від раку шийки матки, як визначено ймовірності виживання кожного етапу.

Модель була випробувана шляхом порівняння передбаченої поширюваності та захворюваності ВПЛ, СІН і РШМ Великобританії та інших основаних на популяції моделей. Природна історична модель передбачила пік поширеності ВПЛ у віці 20 років і значне затихання в подальшому. Це узгоджується із загальною епідеміологією інфекції ВПЛ, яка досягає піку у віковій групі 20-24 років і потім зменшується . Передбачається поширення СІН1, що досягає піку в 25 років і СІН2 / 3 поширеності у віці 30-50 років близько 3%. Вікова захворюваність інвазивним раком був схожий на що з жінок, що народилися в 1980-х з піком в 40-50. Вікова смертність від раку шийки матки показала аналогічний розподіл часу життя ризиків смерті від інвазивного раку для жінок, що народилися в 1932 році [12].

3 ВИБІР МЕТОДУ ТА ПОБУДОВА МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ

3.1 Математичне моделювання функцій корисності

В роботі було проаналізовано результати ВПЛ-тесту та цитологічного дослідження жінок різних вікових груп з різних регіонів України. За результатами дослідження визначено чотири можливі стани жінки віком a рис. 3.1.1:

1. відсутність клінічних проявів та відсутність ДНК ВПЛ (ланка $\overline{Clin} + \overline{HPV}$);
2. наявність клінічних проявів та відсутність ДНК ВПЛ (ланка $Clin + \overline{HPV}$);
3. відсутність клінічних проявів та наявність ДНК ВПЛ (ланка $\overline{Clin} + HPV$);
4. наявність клінічних (цитологічних) проявів та виявлення ДНК ВПЛ (ланка $Clin + HPV$);

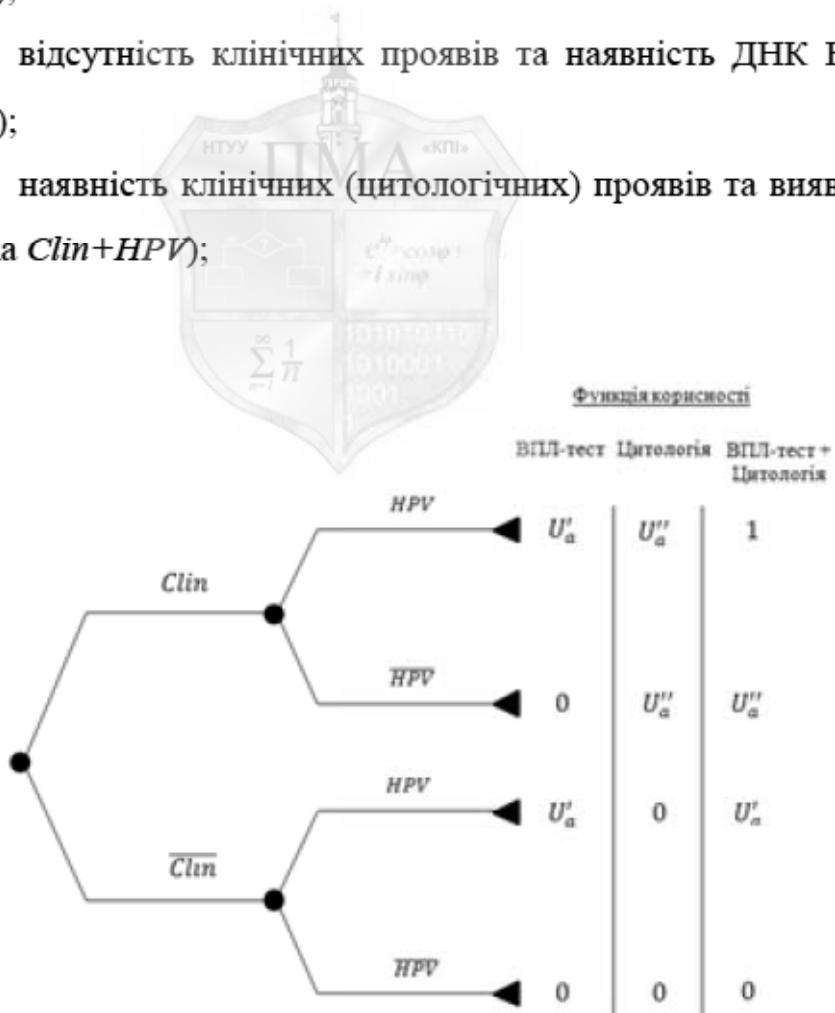


Рисунок 3.1.1 - Можливі стани жінки у віці a

Розглянуто три різні стратегії діагностичного скринінгу, а саме:

1. Цитологічне дослідження без ВПЛ-тесту.
2. ВПЛ-тест без цитологічного дослідження.
3. Цитологічне дослідження із ВПЛ-тестом.

Функція корисності ВПЛ-тесту, як окремої стратегії діагностичного скринінгу, визначається як ймовірність того, що за відсутності клінічних та субклінічних проявів інфекції за наявності ВПЛ у віці a розвинуться клінічні прояви в майбутньому (у віці $a+$) (1).

$$U'_a = P_a(\overline{Clin}) \cdot P_a(HPV, \overline{Clin}) \cdot \hat{P}_a(HPV, Clin) \quad (1)$$

де

$P_a(\overline{Clin})$ – ймовірність відсутності клінічних проявів у віці a ,

$P_a(HPV, \overline{Clin})$ – ймовірність виявлення ВПЛ за відсутності клінічних проявів у віці a ,

$\hat{P}_a(HPV, Clin)$ – середня ймовірність виявлення клінічних проявів за наявності вірусу ВПЛ в майбутньому (у віці $a+$).

Функція корисності цитологічного тесту, як окремої стратегії діагностичного скринінгу, визначається як нормалізована ймовірність того, що за наявності клінічних проявів у віці a , клінічні прояви матимуть місце і надалі (у віці $a+$) (2).

$$U''_a = P_a(Clin) \cdot \hat{P}_a(Clin, \overline{HPV}) \quad (2)$$

де

$P_a(Clin)$ – ймовірність наявності клінічних проявів у віці a ,

$\hat{P}_a(Clin, \overline{HPV})$ – середня ймовірність виявлення клінічних проявів в майбутньому (у віці $a+$).

Під нормалізацією розуміють такий перерахунок значень корисності у віці a до суми цих значень за усіма віковими групами, що б їх сума дорівнювала 1. Відповідно до цього нормалізовані значення функцій корисності визначаються за формулами (3, 4).

$$U'_{aN} = \frac{U'_a}{\sum U'_a} \quad (3)$$

де U'_{aN} – нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту як незалежна стратегія діагностичного скринінгу.

$$U''_{aN} = \frac{U''_a}{\sum U''_a} \quad (4)$$

де U''_{aN} – нормалізована функція корисності цитологічного тесту як незалежна стратегія діагностичного скринінгу.

Цитологічний та ВПЛ-тести можуть бути розглянуті як 25заємно доповнювані складові єдиної стратегії діагностичного скринінгу. В такому разі функції U'_a та U''_a нормалізуються відносно їх суми в кожному віці a за формулами (5, 6). Їх корисність є максимальною, а сума значень корисності в кожному віці a дорівнює 1 (7).

$$U'_{a'N} = \frac{U'_a}{U'_a + U''_a} \quad (5)$$

де $U'_{a'N}$ – нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту як складової комбінованої стратегії діагностичного скринінгу.

$$U''_{a'N} = \frac{U''_a}{U'_a + U''_a} \quad (6)$$

де $U''_{a'N}$ – нормалізована функція корисності цитологічного тесту як складової комбінованої стратегії діагностичного скринінгу [15].

$$U'_{a'N} + U''_{a'N} = 1 \quad (7)$$

3.2 Концептуальна модель оптимальної програми скринінгу

Модель оптимальної програми скрінінгу являє собою марківський ланцюг дискретного часу з чотирма станами, моделюється для гіпотетичної когорти жінок у віці від 18 до 42 років. Кожна жінка проходить через моделювання. На рис. 3.2.1 знаходиться графічне представлення марківського ланцюга. Квадрати представляють стани жінки у віці a та стрілки представляють можливі переходи між станами по циклу маркова на 1 рік.

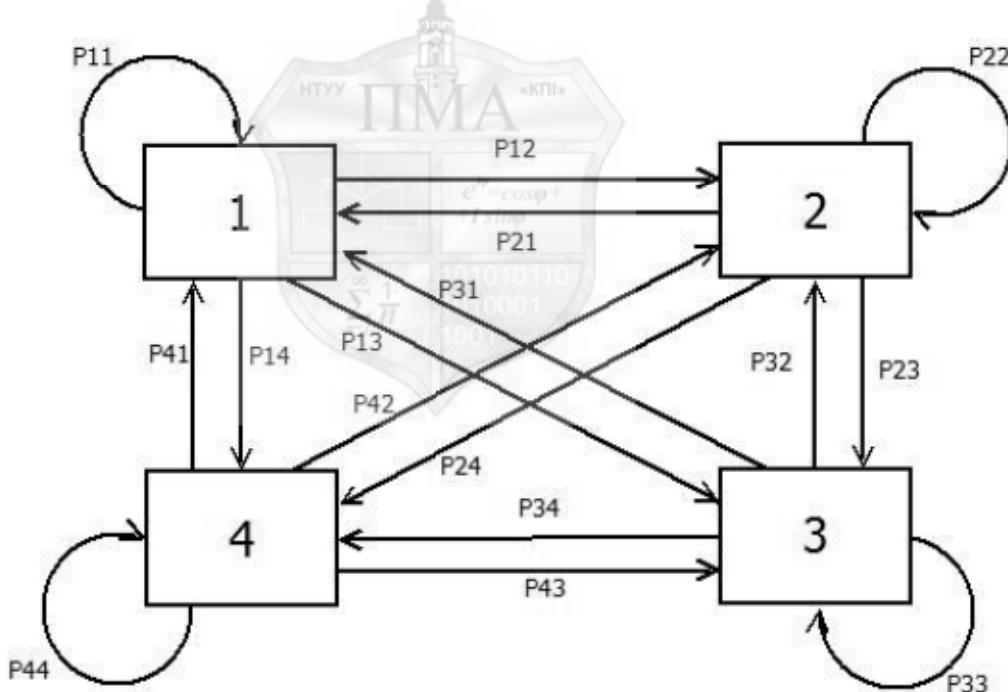


Рисунок 3.2.1- Графічне представлення процесу Маркова для оптимальної програми скринінгу

Сукупність ймовірностей появи того чи іншого стану на n -ому кроці називають вектором станів на n -ому кроці і позначають $\vec{p}^{(n)} = \{p_j^{(n)}\}, j = 1, 2..r$

Очевидно, що в j -тий стан ланцюг може потрапити з будь-якого стану i на попередньому кроці.

$$p_j^{(n)} = P\{\xi_n = j\} = \sum_{i=1}^r P\{\xi_{n-1} = i, \xi_n = j\} = \sum_{i=1}^r P\{\xi_{n-1} = i\} \cdot P\{\xi_n = j | \xi_{n-1} = i\}$$

Але $P\{\xi_n = j | \xi_{n-1} = i\} = p_{ij}, j = 1,2..r.$

$$\text{Тому } p_j^{(n)} = \sum_{i=1}^r p_i^{(n-1)} \cdot p_{ij}, j = 1,2..r \quad (8)$$

Будемо надалі вважати завжди вектор станів вектором-рядком.

Тоді систему рівнянь (1) можна представити в матричному вигляді

$$\vec{p}^{(n)} = \vec{p}^{(n-1)} \cdot P \quad (9)$$

Рівняння (2) справедливо при будь-якому n . Тому

$$\begin{aligned} \vec{p}^{(n-1)} &= \vec{p}^{(n-2)} \cdot P, \\ \vec{p}^{(n-2)} &= \vec{p}^{(n-3)} \cdot P, \\ &\vdots \\ \vec{p}^{(1)} &= \vec{p}^{(0)} \cdot P \end{aligned}$$

Виконуючи послідовно підстановки знизу вгору отримаємо основне спiввiдношення ланцюга Маркова

$$\vec{p}^{(n)} = \vec{p}^{(0)} \cdot P^n \quad (10)$$

Отже, вiрогiднiсть станiв простий однорiдного ланцюга Маркова повнiстю визначаються вектором початкових станiв $\vec{p}^{(0)}$ i матрицею P [16].

Вважаємо, що переходи мiж станами по циклу Маркова на 1 рiк однаковi для кожного вiку.

Матриця переходiв нашого маркiвського ланцюга, має вигляд

$$P = \{p_{ij}(n)\}, i,j \in [1, r],$$

де r – кiлькiсть можливих станiв жiнки у вiцi a .

А вектори станiв на n -му кроцi

$$\vec{p}^{(n)} = \{p_j^{(n)}\}, j = 1,2..r,$$

де n – номер кроків марківського ланцюга.

Отже, складаємо систему рівнянь в матричному вигляді для нашого марківського ланцюга з рис. 3.2.1

$$\vec{p}^{(n-1)} = \vec{p}^{(n-2)} \cdot P,$$

$$\vec{p}^{(n-2)} = \vec{p}^{(n-3)} \cdot P,$$

...

$$\vec{p}^{(1)} = \vec{p}^{(0)} \cdot P$$

де $n = 23$.



4 РЕЗУЛЬТАТИ МОДЕЛЮВАННЯ

4.1 Математичне моделювання функцій корисності

Результати проведеного моделювання показали, що при розгляді стратегії діагностичного скринінгу з використанням тільки ВПЛ-тесту максимум корисності стратегії припадає на вік 29-30 років рис.4.1.1. Це не суперечить даним молекулярно-епідеміологічних досліджень поширеності папіломавірусної інфекції як у світі, так і на території України: найвищий відсоток інфікування високоонкогенними генотипами ВПЛ характерний для вікової групи жінок до 30 років і зменшується серед жінок більш старшого віку [2, 5]. Наявність клінічних проявів (за даними цитологічних досліджень), навпаки, є більш характерною для вікових груп, старших за 30 років [11].

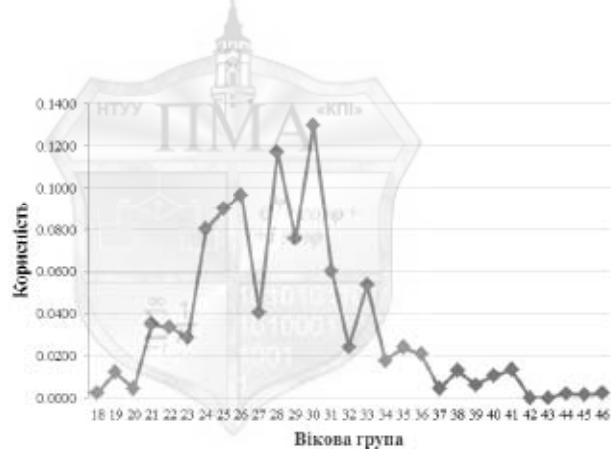


Рисунок 4.1.1 - Нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту

Для цитологічного тесту як самостійної діагностичної стратегії скринінгу характерним є монотонне зростання корисності зі збільшенням віку жінки. Відсоток виявлення клінічних проявів за допомогою методів цитологічної діагностики патологій шийки матки відповідно монотонно зростає з віком обстежуваної особи рис 4.1.2 [15].

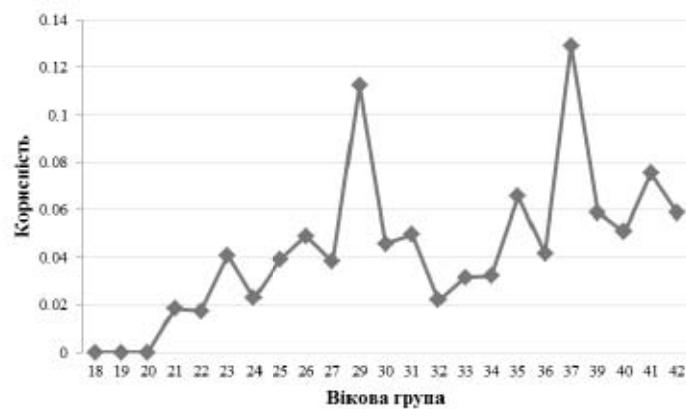


Рисунок 4.1.2 - Нормалізована функція корисності цитологічного тесту

Комбінована стратегія діагностичного скринінгу передбачає використання обох тестів: цитологічного та ВПЛ-тесту. При цьому сумарне значення корисності такої стратегії буде дорівнювати 1, або 100%. При розгляді функцій корисності обох тестів як складових єдиної стратегії показано, що в популяції жінок віком до 21 року доцільно проводити скринінг за допомогою ВПЛ-тесту, а в популяції жінок більш старшого віку – за допомогою цитологічного тесту [15].

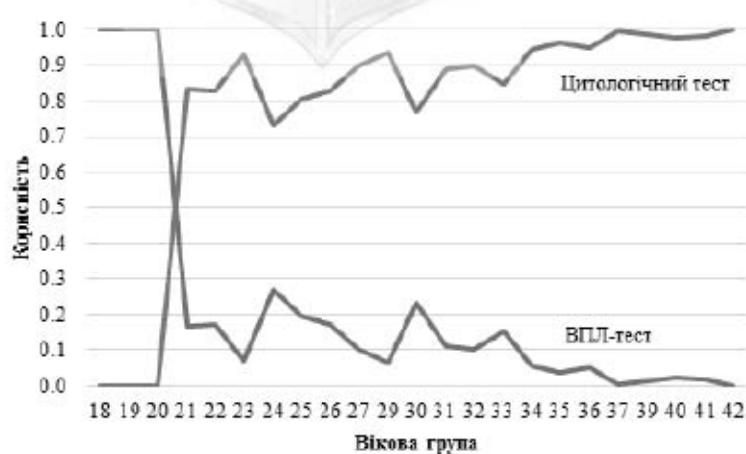


Рисунок 4.1.3 - Нормалізовані функції корисності цитологічного та ВПЛ-тестів як складових єдиної діагностичної стратегії

4.2 Моделювання оптимальних стратегій скринінгу. Розрахунки

Векторами станів на кожному кроці нашого марківського ланцюга будуть ймовірності перебування жінок у кожному з чотирьох раніше визначених нами станів жінки у віці a (рис. 3.1.1), де a буде від 18 до 41 року.

Отже, початковий вектор $\vec{p}^{(0)}$ буде довірнювати ймовірностям перебування жінки в можливих 4 станах у віці 18-ти років, вектор $\vec{p}^{(1)}$ буде дорівнювати ймовірностям перебування жінки в можливих 4 станах у віці 19-ти років і так далі.

Для того щоб знайти ці вектори станів, були пораховані ймовірності перебування жінок від 18 до 41 року у кожному з 4-ох станів.

Результати розрахунків представлені в таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1 Ймовірності перебування жінок в можливих 4-ох станах

Вік	Стан 1	Стан 2	Стан 3	Стан 4
18	0,5641698	0,0196021	0,3837302	0,0324991
19	0,5698003	0,0196021	0,3780997	0,0324991
20	0,5754308	0,0196021	0,3724692	0,0324991
21	0,5810613	0,0196021	0,3668387	0,0324991
22	0,5866918	0,0196021	0,3612082	0,0324991
23	0,5923223	0,0196021	0,3555777	0,0324991
24	0,5979528	0,0196021	0,3499472	0,0324991
25	0,6035833	0,0196021	0,3443168	0,0324991
26	0,6092137	0,0196021	0,3386863	0,0324991
27	0,6148442	0,0196021	0,3330558	0,0324991
28	0,6204747	0,0196021	0,3274253	0,0324991
29	0,6261052	0,0196021	0,3217948	0,0324991
30	0,6317357	0,0196021	0,3161643	0,0324991
31	0,6373662	0,0196021	0,3105338	0,0324991
32	0,6429967	0,0196021	0,3049033	0,0324991
33	0,6486272	0,0196021	0,2992728	0,0324991
34	0,6542577	0,0196021	0,2936423	0,0324991
35	0,6598882	0,0196021	0,2880119	0,0324991
36	0,6655186	0,0196021	0,2823814	0,0324991
37	0,6711491	0,0196021	0,2767509	0,0324991
38	0,6767796	0,0196021	0,2711204	0,0324991
39	0,6824101	0,0196021	0,2654899	0,0324991
40	0,6880406	0,0196021	0,2598594	0,0324991
41	0,6936711	0,0196021	0,2542289	0,0324991

Для того, щоб знайти матрицу переходів P для нашого марківського ланцюга, необхідно, розв'язати систему з 23-ох рівнянь з 16 невідомими

$$\begin{cases} \vec{p}^{(n-1)} \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} = \vec{p}^{(n)}; \\ \vec{p}^{(n-2)} \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} = \vec{p}^{(n-1)}; \\ \vec{p}^{(0)} \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} = \vec{p}^{(1)}. \end{cases}$$

Змінimo систему

$$\begin{cases} \vec{p}^{(n-1)} \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} - \vec{p}^{(n)} = \overset{\rightarrow}{0}; \\ \vec{p}^{(n-2)} \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} - \vec{p}^{(n-1)} = \overset{\rightarrow}{0}; \\ \vec{p}^{(0)} \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} - \vec{p}^{(1)} = \overset{\rightarrow}{0}. \end{cases}$$

Оскільки норма нульового вектора дорівнює нулю, то

$$\begin{cases} \left\| \vec{p}^{(n-1)} \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} - \vec{p}^{(n)} \right\| = 0; \\ \left\| \vec{p}^{(n-2)} \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} - \vec{p}^{(n-1)} \right\| = 0; \\ \left\| \vec{p}^{(0)} \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} - \vec{p}^{(1)} \right\| = 0. \end{cases}$$

Ми отримали систему, рівняння якої дуже схожі на рівняння типу $ax + b = y$. Використовуємо метод найменших квадратів,

для пошуку невідомих.

Підберемо пряму так, щоб сума квадратів S була
мінимальною

$$S = \sum_{i=1}^n \left(\left\| \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} \right\|^2 \right)$$

Умови мінімума S будуть

$$\frac{dS}{d \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix}} = -2 \sum_{i=1}^n \left(\begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} \right) \cdot \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} = 0$$

$$\frac{dS}{d \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix}} = -2 \sum_{i=1}^n \left(\begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{14} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{41} & \cdots & p_{44} \end{pmatrix} \right) = 0$$

Усі розрахунки проводилися в системі Wolfram Mathematica 10.0. В таблиці 4.2.2 представлені результати розрахунку значень елементів матриці P .

Таблиця 4.2.2 Матриця переходів P

	1	2	3	4
1	0,941986	0,0205474	0,0242439	0,0132229
2	0,303578	0,099502	0,206715	0,390206
3	0,0387574	0,0239957	0,910543	0,0267038
4	0,630032	0,0870214	0,0651693	0,217777

Похибка не перевищує 10^{-3} .

5 РОЗРОБКА ПРОГРАМНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

5.1 Опис дизайну програми та керівництво користувача

В даному програмному модулі використовується зручний інтерфейс.

Початкова сторінка зображена на рис. 5.2.1.

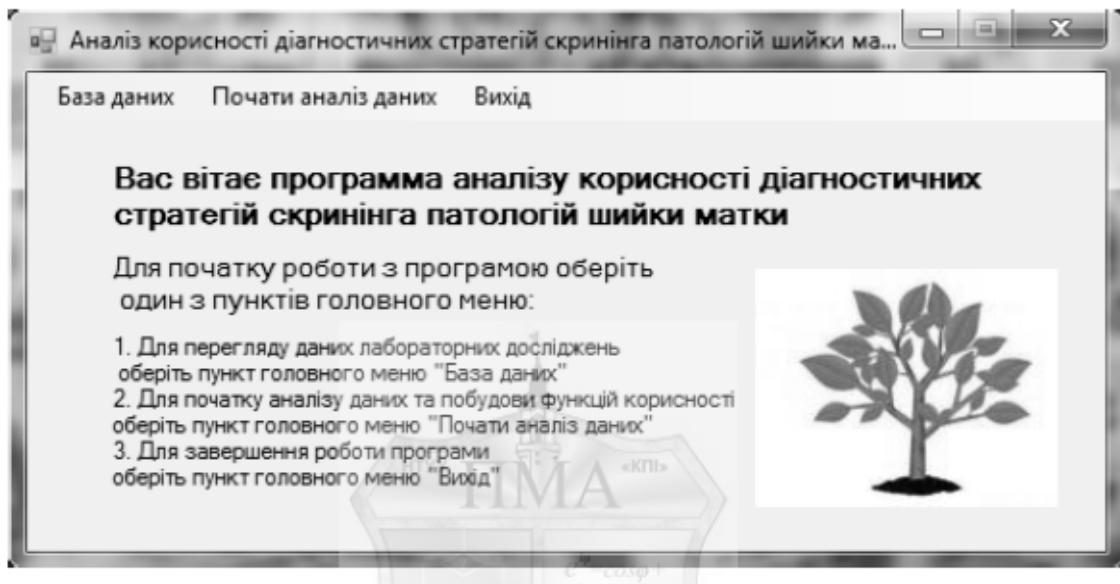


Рисунок 5.2.1 - Початкова сторінка програми аналізу корисності діагностичних стратегій скринінга патології шийки матки

Для початку роботи з програмою необхідно обрати на головному меню початкового вікна один із пунктів.

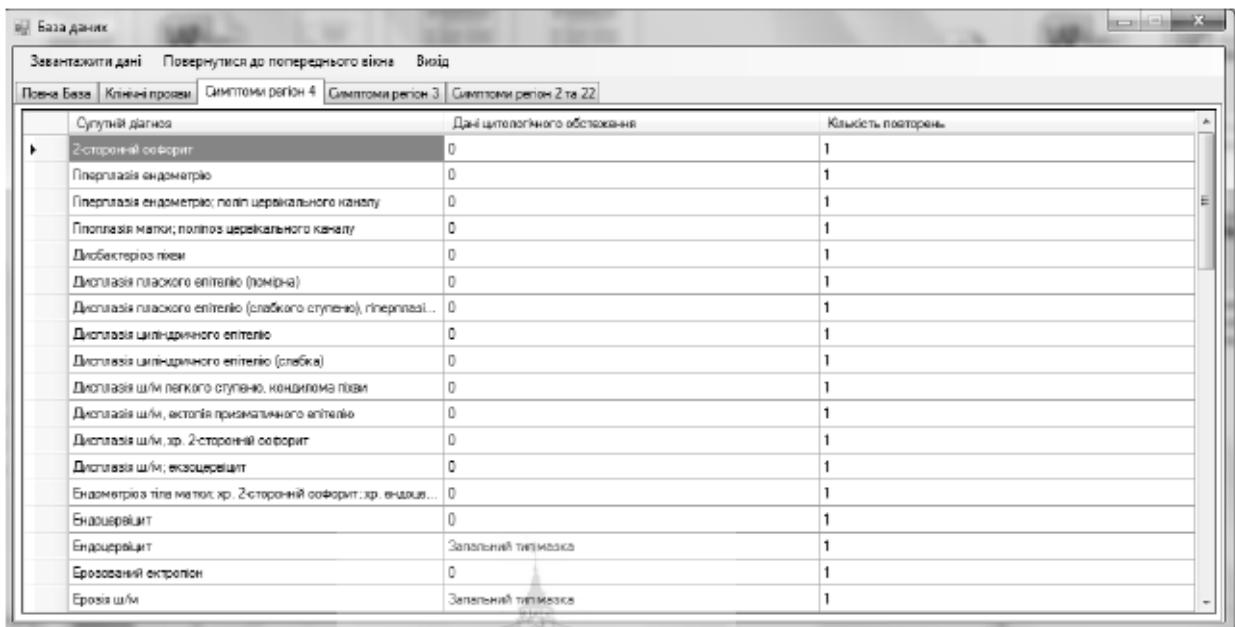
При виборі пункту меню «База даних» користувач має можливість переглянути дані лабораторних досліджень, на основі яких проводиться аналіз корисності діагностичних стратегій скринінга.

При виборі пункту головного меню «Почати аналіз даних» користувач може розпочати аналіз лабораторних досліджень та знаходження функцій корисності стратегій скринінга.

Для завершення роботи програми необхідно обрати пункт головного меню «Вихід»

Сторінка для перегляду даних зображена на рис. 5.2.2.

Сторінка аналізу даних лабораторних досліджень та побудови функцій корисності зображено на рис. 5.2.3.



The screenshot shows a Windows application window titled 'База даних' (Database). The menu bar includes 'Завантажити дані', 'Повернутися до попереднього вікна', and 'Вихід'. Below the menu is a tab bar with 'Повна база', 'Клінічні професії', 'Симптоми регіон 4' (highlighted in blue), 'Симптоми регіон 3', and 'Симптоми регіон 2 та 22'. The main area is a table with three columns: 'Сумуний даний' (Summary), 'Дані цитологічного обстеження' (Cytological examination results), and 'Кількість повторень' (Number of repetitions). The table lists various medical conditions, mostly related to endometritis, with values in the first two columns being mostly '0' or '1'.

Сумуний даний	Дані цитологічного обстеження	Кількість повторень
2-сторонній сифорит	0	1
Пірпратоз ендометрію	0	1
Пірпратоз ендометрію; поліп цервикального каналу	0	1
Плоппазія матки; поліп цервикального каналу	0	1
Діобактеріоз піхви	0	1
Дисплазія плаского епітелію (номіна)	0	1
Дисплазія плаского епітелію (слабкого ступеня); гіперплазія...	0	1
Дисплазія циліндричного епітелію	0	1
Дисплазія циліндричного епітелію (слабка)	0	1
Дисплазія шлім; легкий ступінь, конділома піхви	0	1
Дисплазія шлім; ектотія призматичного епітелію	0	1
Дисплазія шлім; хр. 2-сторонній сифорит	0	1
Дисплазія шлім; ексциєрвіт	0	1
Ендометріоз тіла матки; хр. 2-сторонній сифорит; хр. вида...	0	1
Ендокервіт	0	1
Ендокервіт	Запальні типи мазка	1
Бровований ектропіон	0	1
Ерозія шлім	Запальні типи мазка	1

Рисунок 5.2.2 - Сторінка для перегляду даних

Для того, щоб переглянути дані, користувачу необхідно натиснути на головному меню вікна пункт «Завантажити дані». Для перегляду вкладених сторінок можна користуватися вкладишами.

Для того, щоб повернутися до попереднього вікна програми, необхідно обрати пункт головного меню вікна «Повернутися до попереднього вікна».

Для завершення роботи програми необхідно обрати пункт головного меню «Вихід».

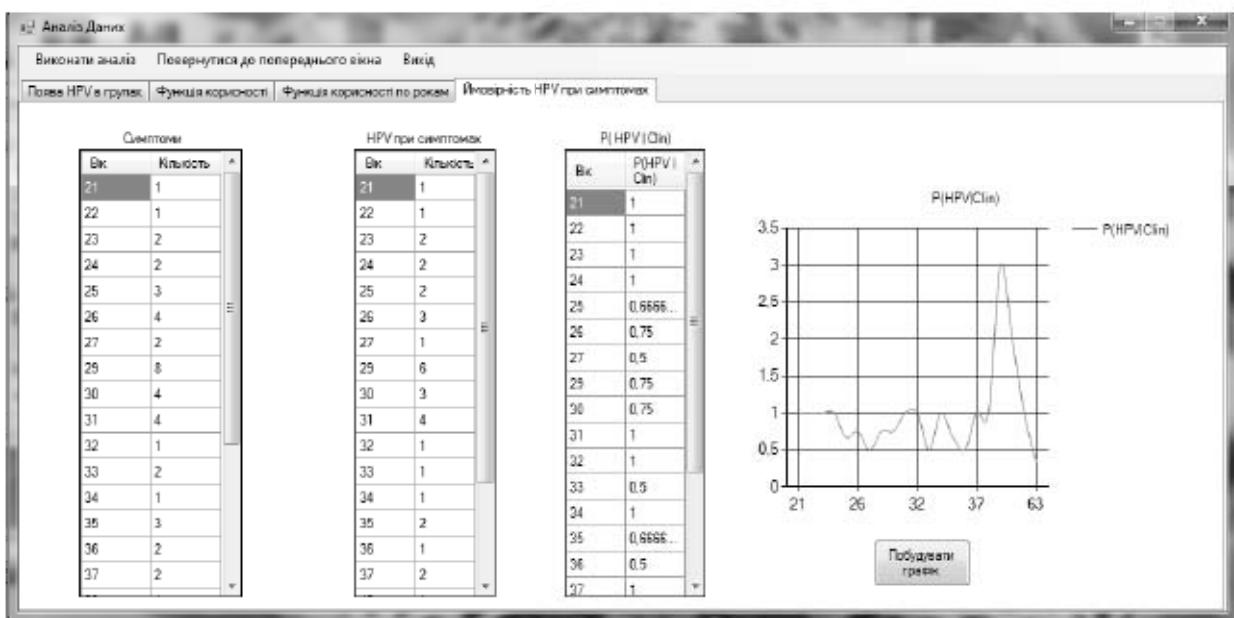


Рисунок 5.2.3 - Сторінка аналізу даних лабораторних досліджень та побудови функцій корисності

Для того, щоб провести розрахунки, по даним, які одразу будуть завантажені на форму і знаходитимуться в таблицях, не обхідно обрати один з вкладишів «Поява HPV в групах», «Функція корисності», «Функція корисності по рокам» чи «Ймовірність HPV при симптомах».

Для того, щоб побудувати функції корисності на графіку, потрібно натиснути кнопку «Побудувати графік».

Для того, щоб повернутися до попереднього вікна програми, необхідно обрати пункт головного меню вікна «Повернутися до попереднього вікна».

Для завершення роботи програми необхідно обрати пункт головного меню «Вихід».

5.2 Архітектура розроблюваного програмного забезпечення

Представимо схему взаємодії програмних модулів у вигляді рисунку 5.2.1.

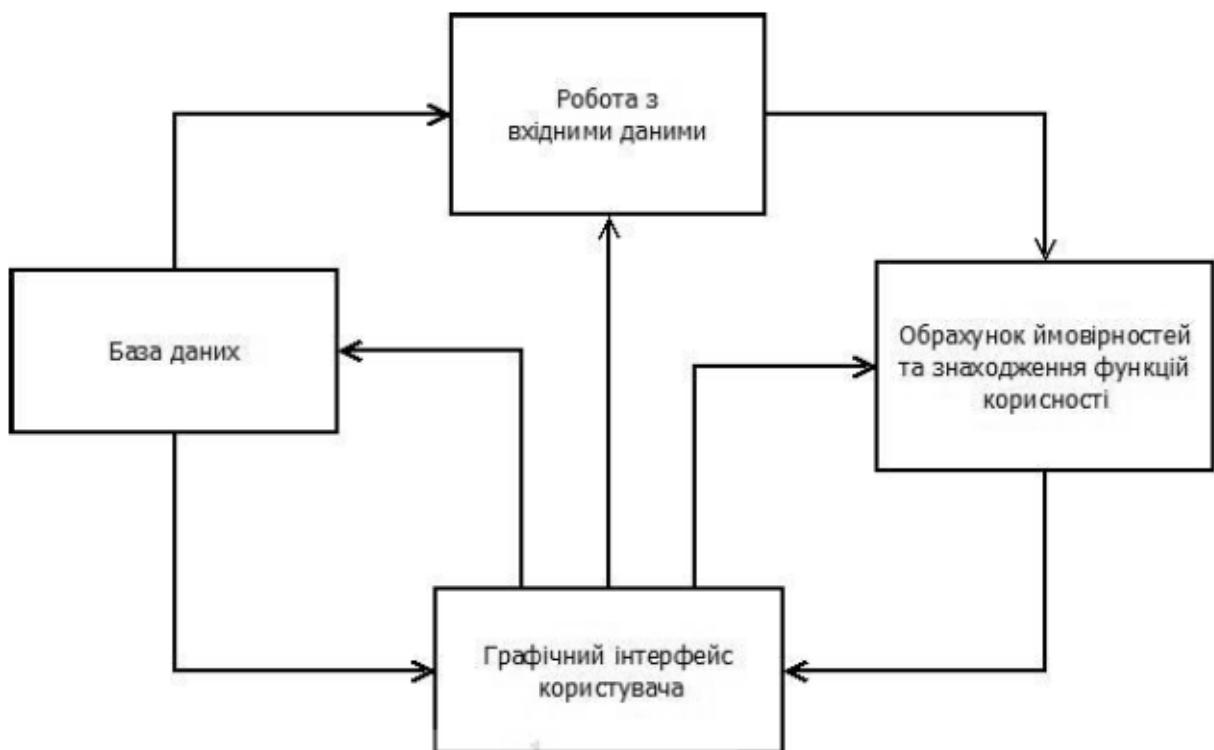


Рисунок 5.2.1 - Схема взаємодії програмних модулів

Короткий опис кожного модуля:

- Графічний інтерфейс користувача – модуль для роботи користувача з функціоналом програмного засобу;
- Робота з вхідними даними – отримання, редагування вхідних даних під час роботи програми;
- База даних – файл HPV.bd, де знаходяться дані лабораторних досліджень;
- Обрахунок ймовірностей та знаходження функцій корисності – алгоритм розрахунків, які проводяться за формулами (1) – (5).

5.3 Випробування розробленого програмного забезпечення

Проведене тестування програмного продукту показало, що програма працює з даними коректно, всі обрахунки виконуються по розробленому

алгоритму. Всі отримані результати були перевірені за допомогою Microsoft Excel 2010 шляхом повторного обрахунку.

Результати випробування програми представлені на рисунках 5.3.1 – 5.3.4.

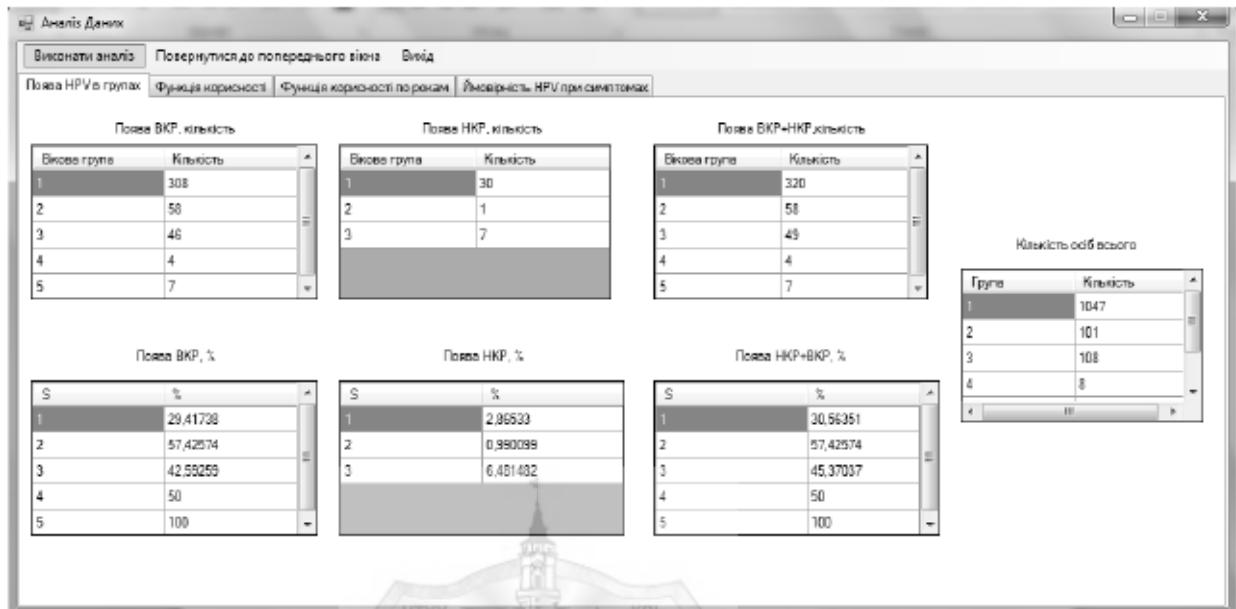


Рисунок - 5.3.1 Результати обрахунку появи ВПЛ у кожній віковій групі

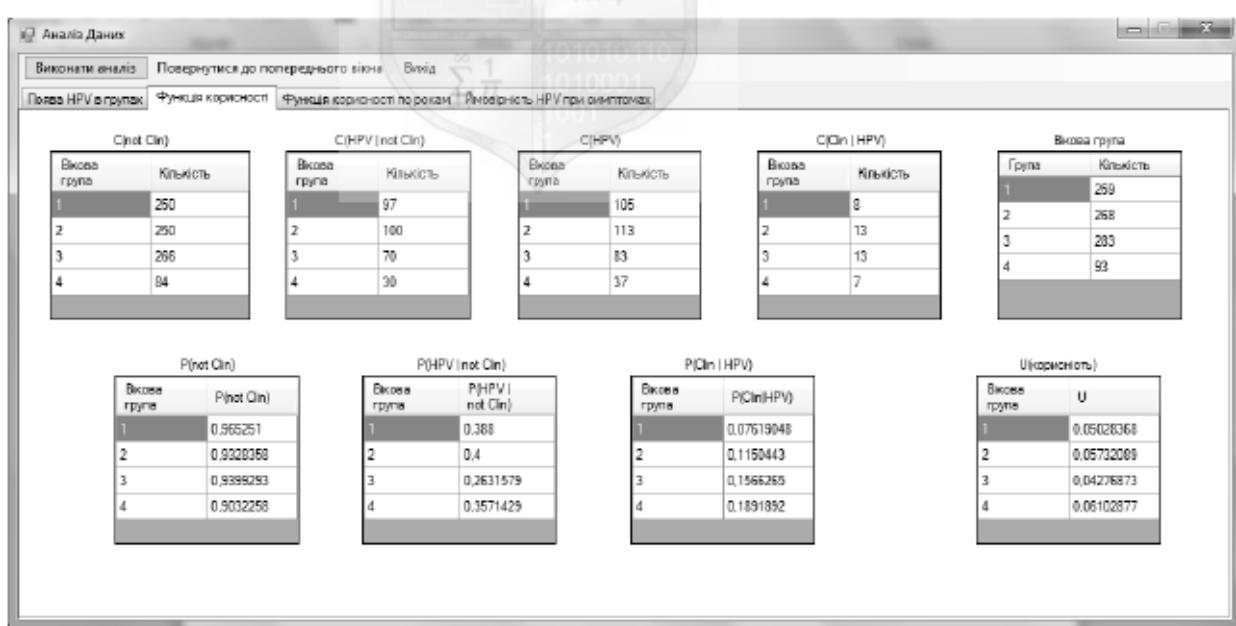


Рисунок 5.3.2 - Результати обрахунку функції корисності ВПЛ-тестування по віковим групам

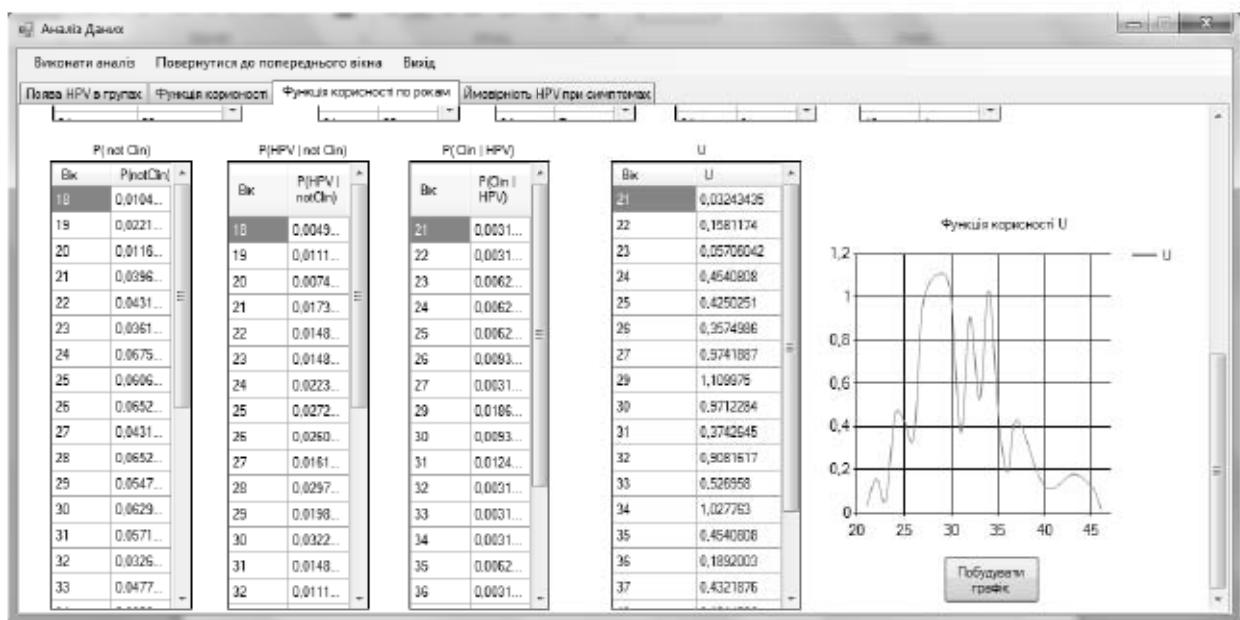


Рисунок 5.3.3 - Результати обрахунку функції корисності ВПЛ-тесту по роках

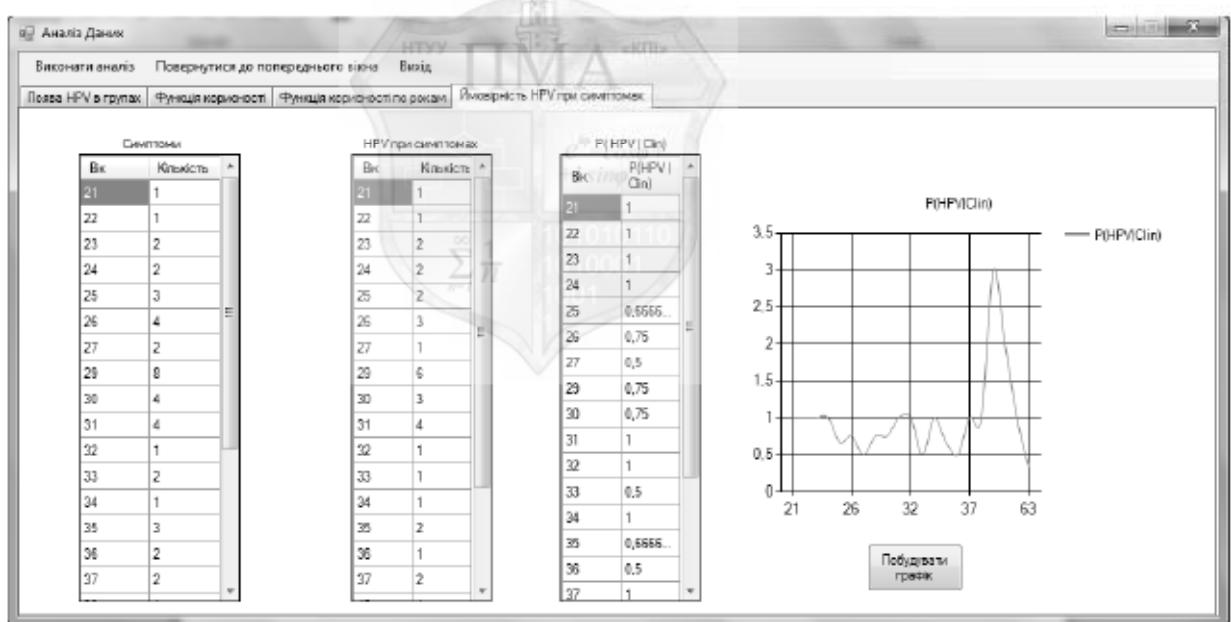


Рисунок 5.3.4 - Результати обрахунку ймовірності виявлення ВПЛ при клінічних симптомах

ВИСНОВКИ

1. Формально визначено та побудовано функції корисності ВПЛ- та цитологічного тестів для жінок різних вікових груп.
2. Показано, що максимум корисності ВПЛ-тесту припадає на вік 29-30 років, а корисність цитологічного тесту – монотонно зростає з віком жінки.
3. Доведено, що в рамках комбінованої скринінгової стратегії доцільно використовувати ВПЛ-тест у віковій групі жінок до 21 року, а цитологічний тест – для більш старшої вікової групи.
4. Отримані результати можуть бути використані в комплексній оцінці діагностичних стратегій скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.
5. Розроблений програмний продукт реалізовує фармакоекономічний метод “витрати-корисність” з побудовою функції корисності на основі даних спостережень та подальшим моделюванням природи захворювання. Розрахунки проводяться коректно, програма відповідає поставленим вимогам.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Arbyn M. Worldwide burden of cervical cancer in 2008/ M. Arbyn, X. Castellsagué [et al] // Ann Oncol. – 2011. –Vol. 22 (12): 2675-2686.
2. Bruni L. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015-04-08.
3. Статистичні дані Національного канцер-реєстру України [Електронні документи]. – Режим доступу : <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>
4. Ковалюк О.В.. Нові аспекти лабораторної діагностики папіломавірусної інфекції/ О.В. Ковалюк, І.В. Дзюблік, І.Г. Костенко [та ін.] //Лабораторна діагностика.-2012.-№2(60).- С. 28-34.
5. Артемчук Г.П. Віруси папіломи людини високого канцерогенного ризику у жінок різних вікових груп в Україні / Г.П. Артемчук, Н.Й. Потокій, О.В. Ковалюк, І.В. Дзюблік // Профілактична медицина (Розділ «Матеріали конференції»). — 2014. — № 3-4 (23). — С.34.
6. Воробьев П. А. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, дополненное с приложениями / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, О. В. Борисенко [и др.] // М. – Ньюдиамед. – 2008. – 778 с.
7. Филиппенко Н. Г. Методические аспекты клинико-экономического исследования: метод. рекомендации для студентов, ординаторов, аспирантов мед. вузов, врачей и провизоров / Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин // КГМУ. - Курск: КГМУ, 2003. - 20 с.
8. Фармакоэкономический анализ для оценки стратегий диагностики респираторных вирусных инфекций / С.А. Соловьев, Я.А. Дзюблік, О.В. Обертинская, І.В. Дзюблік // Рецепт.- 2014.- №6.- стр.119-128.

9. Белоусов Ю. Б. Основы фармакоэкономических исследований / Ю. Б. Белоусов, Д. Ю. Белоусов, В. П. Комарова // М.: ООО «Издательство ОКИ», июнь, 2000 г. — 87 стр.
10. Chaturvedi, Anil; Maura L. Gillison (2010). "Human Papillomavirus and Head and Neck Cancer" In Andrew F. Olshan. Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention of Head and Neck Cancer (1st ed.). New York: Springer. ISBN 978-1-4419-1471-2.
11. Laura A. McLay , Christodoulos Foufoulides, Jason R. W. Merrick. "Using simulation-optimization to construct screening strategies for cervical cancer". Health Care Manag Sci (2010) 13:294–318; DOI 10.1007/s10729-010-9131-x.
12. Myers E, McCrory D, Nanda K, Bastian L, Matchar D (2000) Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol 151:1158–1171
13. Eun-Ju Kim. 09/2010. Modelling the cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) testing for triage of women with low-grade abnormal cervical smears : a study within the TOMBOLA trial. A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Health Economic and Decision Modelling.
14. Eggington S, Hadwin R, Brennan A and Walker P. 2006. Modelling the Impact of Referral Guideline Changes for Mild Dyskaryosis. NHSCSP Publication 24
15. Збірка праць XV міжнародної наукової конференції імені Тетяни Архипівни Таран ІНТЕЛЕКТУАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЇ IAI-2015// «Просвіта», Київ, 2015 р./ст. 225-230
16. «Случайные процессы» (конспект лекций) / Дробышев Ю.П./// Киев, 2008 г./стр. 33-35