

Methods of stochastic programming at the choice of the initial plan and management of treatment

Методы стохастического программирования при выборе начального плана и управления лечением

***K.A. Razinkin, Y.Y. Lvovich, O.N. Choporov, E. Ruzicky
К.А. Разинкин, Я.Е. Львович, О.Н. Чопоров, Е. Ружицки***

Abstract:

In article possibility of use of methods of stochastic programming is considered at a choice of the initial plan and management of treatment, as to the most adequate problems arising at planning of treatment-and-prophylactic actions which in comparison with the determined approach allow to consider additional requirements to conducting the patient, defined by random factors and replicate more thin features of individual characteristics of patients.

Аннотация:

В статье рассматривается возможность использования методов стохастического программирования при выборе начального плана и управления лечением, как наиболее адекватным задачам, возникающим при планировании лечебно-профилактических мероприятий, которые по сравнению с детерминированным подходом позволяют учесть дополнительные требования к ведению пациента, определяемые случайными факторами и отражают более тонкие особенности индивидуальных характеристик пациентов.

Keywords:

Stochastic programming, Markov process, the treatment plan.

Ключевые слова: *Стохастическое программирование, марковский процесс, план лечения.*

Введение

Неопределенность связей между признаками, симптомами и заболеваниями придает задачам диагностики и лечения стохастический характер. Опыт и знания, накопленные в различных областях медицины, дают основание для постановки и решения многих задач диагностики, планирования лечения и организации здравоохранения как задач выбора решения в условиях риска. Естественно, что в медицине больше, чем в других областях человеческой деятельности, на результаты анализа формальных моделей можно интерпретировать как интеллектуальную поддержку врача и носить рекомендательный характер [1-7].

Теоретическая часть

Допустим вначале, что комплекс заболеваний пациента однозначно определен. Различные методы лечения могут быть охарактеризованы вектором $x = (x_1, \dots, x_n)$, компоненты которого определяют дозы лекарственных препаратов и параметры схем их применения, продолжительность физиотерапевтических процедур, облучения и т. д. Состояние больного при каждом заболевании описывается набором показателей f_i (температура тела, давление крови, пульс, частота дыхания, параметры различных анализов). Обработка статистических материалов, относящихся к исследуемому заболеванию, и понимание механизма воздействия различных средств на организм позволяют определить зависимость математического ожидания объективных показателей, состояния больного от параметров x_j метода лечения $f_1 = f_1(x_1, \dots, x_n)$. Пусть допустимый диапазон изменения f_i для здорового человека $[\underline{a_i}, \overline{a_i}]$. Аналогичным образом должны быть установлены зависимости токсичности, показателей побочных эффектов и других вредных воздействий φ_s на больного от параметров x_j метода лечения $\varphi_s = \varphi_s(x_1, \dots, x_n)$.

Пусть допустимое значение нежелательного фактора s -го типа ограничено сверху величиной b_s . Предполагается, кроме того, что опыт подсказывает рациональный диапазон $[\underline{x_j}, \overline{x_j}]$ изменения параметров медикаментозного и физиотерапевтического лечения. С каждым набором лекарств и процедур связывается критерий качества лечения $\psi = \psi(x_1, \dots, x_n)$, характеризующий продолжительность, стоимость, дискомфорт и другие показатели лечения. Это может быть, например, совместная вероятность того, что время излечения и различного рода затраты на лечение не превысят заданных допустимых значений. Детерминированный эквивалент задачи выбора

метода лечения при фиксированном диагнозе представляет собой, таким образом, экстремальную задачу вида

$$\psi(x_1, \dots, x_n) \rightarrow \max; \quad (1)$$

$$\underline{a}_i \leq f_i(x_1, \dots, x_n) \leq \bar{a}_i, i = 1, \dots, m; \quad (2)$$

$$\varphi_s(x_1, \dots, x_n) \leq b_s, s = 1, \dots, r; \quad (3)$$

$$\underline{x}_j \leq x_j \leq \bar{x}_j, j = 1, \dots, n. \quad (4)$$

Можно предполагать, что если диапазон $[\underline{x}_j, \bar{x}_j]$ изменения параметров x_j метода лечения заранее рационально ограничен опытными специалистами, то зависимости, входящие в условия задачи, можно считать линейными.

Пусть теперь лечение производится в условиях риска, когда установленные симптомы заставляют предполагать наличие у пациента одной из нескольких болезней. Примем также, что имеющийся опыт и результаты обследования пациента позволяют указать вероятности альтернативных диагнозов.

Модель выбора плана лечения можно в этом случае получить из модели (3.1)-(3.4) для фиксированного диагноза усреднением функционалов, определяющих критерий эффективности лечения и ограничения задачи по распределению вероятностей альтернативных диагнозов. Обозначим через p_k вероятность того, что верен k -й диагноз, $k = 1, \dots, l$, через $\psi_k(x) = \psi_k(x_1, \dots, x_n)$ – критерий эффективности метода x лечения при k -ом заболевании. Через

$$f_{ik}(x) = f_{ik}(x_1, \dots, x_n) \quad \text{и}$$

$\varphi_{sk}(x) = \varphi_{sk}(x_1, \dots, x_n)$ – соответственно показатели состояния больного и характеристики вредных воздействий, отвечающие использованию метода x лечения k -го заболевания.

Ясно, что вид этих зависимостей, вообще говоря, различен при разных заболеваниях. Выбор метода лечения, в условиях неточно установленного диагноза сводится, таким образом, к решению следующей задачи стохастического программирования

$$M\psi = \sum_{k=1}^l p_k \psi_k(x_1, \dots, x_n) \rightarrow \min; \quad (5)$$

$$\underline{a}_i \leq Mf_i = \sum_{k=1}^l p_k f_{ik}(x_1, \dots, x_n) \leq \bar{a}_i, i = 1, \dots, m; \quad (6)$$

$$M\varphi_s = \sum_{k=1}^l p_k \varphi_{sk}(x_1, \dots, x_n) \leq b_s, s = 1, \dots, r; \quad (7)$$

$$\underline{x}_j \leq x_j \leq \bar{x}_j, \quad j = 1, \dots, n. \quad (8)$$

Очевидно, что многоэтапные модели стохастического программирования более адекватны процессу лечения, чем рассмотренные выше одноэтапные модели. Первые показатели воздействия на больного принятых мер лечения дают дополнительную информацию, позволяющую уточнить диагноз и оперативно корректировать план лечения.

Во многих случаях действенным методом составления динамического плана лечения оказывается частная схема многоэтапной стохастической задачи – марковское программирование. Допустим, что метод лечения рассчитан на t этапов. Статистические материалы и содержательные соображения о механизмах течения

болезни позволяют во многих случаях описать множества состояний, в которых может оказаться пациент при том или ином плане лечения. При надлежащем определении понятия «состояние больного» траектории процесса лечения часто можно рассматривать как марковские процессы. К очередному этапу пациент переходит в новое состояние, определяемое только принятым лечением и состоянием, в котором он находился на предыдущем этапе. В [8] указывается, что, например, при пневмонии предыстория не играет существенной роли в описании течения болезни, если расчленить состояние «пневмония» на состояния «пневмония при сердечной недостаточности», «пневмония после ателектаза» и др.

Пусть течение болезни характеризуется n состояниями. Обозначим через $W^{(k)} = \|\omega_{ij}^{(k)}\|$ матрицу переходных вероятностей процесса течения болезни, отвечающую k -му методу лечения, $\omega_{ij}^{(k)}$ – вероятность того, что больной, находившийся в начале этапа в состоянии i , окажется под воздействием k -го метода лечения к началу следующего этапа в состоянии j . Очевидно, что $0 \leq \omega_{ij}^{(k)} \leq 1$ и $\sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k)} = 1 \quad \forall_{i,k}$.

Вероятности $p_i^{(k)}(t+1)$ и $p_j^{(k)}(t)$ различных состояний больного на последовательных этапах лечения связаны следующей формулой

$$p_i^{(k)}(t+1) = \sum_{j=1}^n p_j^{(k)}(t) \omega_{ij}^{(k)}.$$

В стационарном режиме вероятности $\tilde{p}_i^{(k)}$ связаны соотношением

$$\tilde{p}_i^{(k)} = \sum_{j=1}^n \tilde{p}_j^{(k)} \omega_{ij}^{(k)}.$$

В ряде случаев есть основание считать течение болезни однородным марковским процессом, когда элементы матрицы $W^{(k)}$ не зависят от номера t этапа.

Матрица переходов определяется на основе изучения случайного механизма, порождающего изменение состояний системы. Если такой информации нет, но имеются основания считать, что течение болезни может быть описано как однородный марковский процесс, можно найти приближенные значения элементов матрицы $W^{(k)}$ по результатам обработки историй болезни пациентов, проходивших при исследуемом заболевании k – й курс лечения [5, 9, 10].

Пусть в результате изучения N историй болезни оказалось, что в $N_i(t)$ случаях эволюция болезни привела на t –м этапе лечения к i –му состоянию. Указанные выше свойства матрицы переходных вероятностей позволяют тогда построить следующую простую задачу квадратичного программирования для вычисления элементов матрицы $W^{(k)}$:

$$\sum_{t=1}^T \sum_{j=1}^n \left[\frac{N_j(t)}{N} - \sum_{i=1}^n \frac{N_i(t-1)}{N} \omega_{ij}^{(k)} \right]^2 \rightarrow \min; \quad (9)$$

$$\sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k)} = 1, \quad i = 1, \dots, n, \quad (10)$$

$$0 \leq \omega_{ij}^{(k)} \leq 1, \quad i, j = 1, \dots, n. \quad (11)$$

Пусть полезность перехода из одного состояния в другое при k –ом методе лечения характеризуется матрицей $R^{(k)} = \|r_{ij}^{(k)}\|$. Каждой траектории болезни соответствует последовательность полезностей. Полезность того или иного метода лечения представляет собой, таким образом, случайную величину с распределением вероятностей, управляемым матрицей переходов $W^{(k)}$ [11].

Математическое ожидание $v_i^{(k)}$ полезности t по k –му i , удовлетворяет рекуррентному соотношению

$$v_i^{(k)}(t) = \sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k)} [r_{ij}^{(k)} + v_j^{(k)}(t-1)]$$

где $\sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k)} r_{ij}^{(k)}$ – математическое ожидание полезности k –го метода лечения

на первом этапе, исходящем из состояния i ; $\sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k)} v_j^{(k)}(t-1)$ – средняя полезность последующих $(t-1)$ этапов лечения. Для оптимального метода лечения на t –этапной траектории, из состояния i , математическое ожидание полезности удовлетворяет соотношению

$$v_i^*(t) = \max_R \sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k)} [r_{ij}^{(k)} + v_j^*(t-1)] \quad (12)$$

Уравнение (12) представляет собой принцип оптимальности Беллмана для марковского программирования. В [12] рассмотрены два крайних случая уравнения (12), отвечающие максимизации вероятности достижения наиболее благоприятного результата и минимизации вероятности наступления наихудшего исхода.

Естественно считать $v_i(0) = 0$. Из рекуррентного соотношения (12) вычисляем последовательно $v_i^*(1), v_i^*(2)$ и т. д.:

$$v_i^*(1) = \max_k \sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k)} r_{ij}^{(k)} = \sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k_i^1)} r_{ij}^{(k_i^1)}, \quad i = 1, \dots, n;$$

$$v_i^*(2) = \max_k \sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k)} [r_{ij}^{(k)} + v_j^*(1)] = \sum_{j=1}^n \omega_{ij}^{(k_i^2)} [r_{ij}^{(k_i^2)} + v_j^*(1)], \quad i = 1, \dots, n, \text{ и т.д.}$$

Оптимальная стратегия лечения определяется последовательностью $\{k_i^l\}$, $i = 1, \dots, n$; $l = 1, \dots, t$.

■ Заключение

Некоторую модификацию рассмотренной схемы, оптимизирующей среднее приращение полезности на стационарном участке траектории, можно использовать для разработки реабилитационных схем пациента и для оптимизации профилактики практически здорового человека.

■ Используемая литература:

- [1] Юдин Д.Б. Задачи и методы стохастического программирования / Д.Б. Юдин. – Изд.2-е. – М.: КРАСАНД, 2010. – 392 с.
- [2] Чопоров О.Н. Оптимизационная модель выбора начального плана управляющих воздействий для медицинских информационных систем / О.Н. Чопоров, К.А. Разинкин // Системы управления и информационные технологии. – М.: 2011. т. 46. № 4.1. с. 185-187.
- [3] Калаев В.Н. Регрессионный анализ в биологических исследованиях / В.Н. Калаев, Е.А. Калаева, А.П. Преображенский, О.В. Хорсева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2007. Т. 6. № 3. С. 755-759.
- [4] Болгов С.В. Рационализация управления многопрофильной стоматологической поликлиникой на основе моделирования обращаемости населения за специализированной помощью / С.В. Болгов, О.В. Хорсева, О.Н. Чопоров // Вестник Воронежского института высоких технологий. 2009. № 4. С. 115-117.

- [5] Преображенский Ю.П. Применение имитационно-семантического моделирования и полумарковских процессов принятия решений в клинической практике / Ю.П.Преображенский, Н.С.Преображенская // Вестник Воронежского института высоких технологий. 2010. № 6. С. 83-89.
- [6] Преображенский Ю.П. Оценка эффективности применения системы интеллектуальной поддержки принятия решений / Ю.П.Преображенский // Вестник Воронежского института высоких технологий. 2009. № 5. С. 116-119.
- [7] Преображенский Ю.П. Формирование решающих правил интеллектуальной поддержки решений врача при исследовании многокритериальных клинических объектов / Ю.П. Преображенский, М.М. Шаталов // Вестник Воронежского института высоких технологий. 2008. № 3. С. 077-079.
- [8] Быховский М.Л. Кибернетические системы в медицине / М.Л. Быховский, А.А. Вишневский. – М.: Наука, 1971.
- [9] Гафанович Е.Я. Компьютерное моделирование и прогностическое оценивание региональной распространенности сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Я. Гафанович, Е.Н. Коровин, И.Я. Львович, И.М. Соколов // Фундаментальные исследования. 2013. № 9-4. С. 606-610.
- [10] Львович И.Я. Математические основы формирования базы знаний для создания информационной системы поддержки принятия решений в лечебно-диагностическом процессе / И.Я. Львович, И.А. Малышленкова, С.А. Слинчук // Регион: системы, экономика, управление. 2008. № 1. С. 117-123.
- [11] Волобуева Е.В. К вопросу выбора критерия проверки статистических гипотез / Е.В. Волобуева, Н.В. Чернякова, М.И. Гусева // Вестник Воронежского института высоких технологий. 2010. № 6. С. 134-138.
- [12] Юдин Д.Б. Стохастическое квадратическое программирование / Д.Б. Юдин.- Изв. АН СССР // Техническая кибернетика, 1969, №3.

.....
professor K.A. Razinkin, D. Sc.

Voronezh Institute of High Technologies
kostyr@mail.ru

professor Y.Y. Lvovich, D. Sc.

the honored scientist of the Russian Academy of Natural Sciences
President of Voronezh Institute of High Technologies
office@vivt.ru

professor O.N. Choporov, D. Sc.

Voronezh Institute of High Technologies
choporov_oleg@mail.ru

Doctor RNDr. Eugen Ruzicky

Paneuropean University, Bratislava, Slovakia