УДК 004.891.3: 51-76: 616.12-07

ЛІНІЙНІ МОДЕЛІ ОПТИМІЗАЦІЇ ПРОГНОЗУ СТАНУ ПАЦІЄНТА З ПАРАМЕТРАМИ, НЕЛІНІЙНИМИ ВІДНОСНО ПОЧАТКОВИХ УМОВ

В.А. Павлов, О.К. Носовець, А.Б. Давидько, О.Г. Шапошник, А.І. Дяк

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

pavlov.vladimir264@gmail.com, o.nosovets@gmail.com, alexander.davydko@gmail.com, O.shaposhnyk15@gmail.com, andryukha.dyak@gmail.com

В роботі формалізується розрахунок лікувальної стратегії для конкретного пацієнта, як рішення лінійної оптимізаційної задачі. Таке завдання формується із загальних моделей стану пацієнтів, визначених за даними моніторингу лікування в клінічній практиці. З метою підвищення адекватності розрахунку розглядаються оптимальної складності моделі, нелінійні щодо початкових умов та параметрів пацієнта. Наведено приклад розрахунку.
Ключові слова: моніторинг, клінічні випробування, лікувальна стратегія, модель оптимальної складності, лінійне програмування, персоніфікований розрахунок, метод групового урахування аргументів

The paper formalizes the calculation of the treatment strategy for a particular patient as a solution to a linear optimization problem. This task is formed from the general models of patients' states, determined by the patient treatment monitoring data in clinical practice. In order to improve the calculation adequacy, the optimal complexity models, nonlinear relative to the initial conditions and the patient parameters are constructed. An example of calculation is given.
Keywords: monitoring, clinical trials, treatment strategy, optimal complexity model, linear programming, personalized calculation, Group Method of Data Handling

В работе формализуется расчет лечебной стратегии для конкретного пациента, как решение линейной оптимизационной задачи. Такая задача формируется из общих моделей состояния пациентов, определенных по данным мониторинга лечения пациента в клинической практике. С целью повышения адекватности расчета рассматриваются оптимальной сложности модели, нелинейные относительно начальных условий и параметров пациента. Приведен пример расчета.
Ключевые слова: мониторинг, клинические испытания, лечебная стратегия, модель оптимальной сложности, линейное программирование, персонифицированный расчет, метод группового учета аргументов

1. Вступ

Актуальність розробки персоніфікованих варіантів лікувального процесу відповідно до параметрів та стартових умов пацієнта є очевидною. Такі завдання можуть бути сформульовані як задачі оптимізації значень лікувальних впливів, прийняття рішень, задач оптимального управління, які в свою чергу еквівалентно подаються у вигляді задач математичного програмування різного рівня складності [1-3]. Особливий інтерес представляють випадки, коли можуть бути отримані адекватні, при цьому лінійні щодо керуючих впливів, моделі, зважаючи на можливість в подальшому застосувати ефективний обчислювальний апарат рішення таких задач [4-6] – методи вирішення завдань лінійного програмування. Однак отримання адекватних моделей стикається тут з проблемою відсутності, як правило, експериментальних даних з достатнім рівнем варіабельності керуючих змінних. Такі проблеми виникають через специфіку методики клінічних випробувань орієнтованої, як правило, на доказ факту значущості лікувального ефекту у вибірці [7], а не на отримання даних експерименту, що забезпечують найкращу адекватність моделей. В результаті при визначенні можливості оптимізації розрахунку лікувальних впливів для конкретного пацієнта дослідники змушені спиратися або на зазначені дані клінічних випробувань, або на дані моніторингу застосування лікувального процесу в клінічній практиці [8].

Одним з можливих механізмів підвищення ступеня адекватності розрахунку в зазначених умовах є використання механізму налаштування оптимізаційних моделей до конкретних умов застосування препаратів: параметрів та початкового стану даного пацієнта. Зазначимо, що конкретні параметри і початкові значення стану пацієнтів після підстановки в модель перетворюються в фіксовані значення параметрів моделі. Це надає можливість з метою підвищення ступеня адекватності персоніфікованого розрахунку шукати нелінійні структури моделей оптимальної складності за вказаними змінними. Завдання оптимізації лікувальної стратегії пацієнта при цьому можуть зберегти лінійний вигляд, якщо впливи, що управляють лікувальним процесом включено в моделі критерію і станів об'єкта лінійно. Для побудови моделей оптимальної структури природно застосовувати алгоритми методів групового урахування аргументів МГУА [9]. Нижче реалізуємо сформульований підхід.

2. Виклад основного матеріалу

Відзначимо початкові (begin) значення змінних стану пацієнта індексом "*b*" та кінцеві (end) індексом "*e*". Тоді блокова матриця $\mathbf{X}$, що подає статистичні дані опису задачі прийняття управлінських рішень, містить блоки: $\mathbf{X}^b$ – матриця початкових значень змінних стану об'єкта, $\mathbf{Q}^b$ – вектор початкових значень критеріальної змінної, $\mathbf{X}^e$ – матриця кінцевих значень змінних стану об'єкта, $\mathbf{Q}^e$ – вектор кінцевих значень критеріальної змінної, блок $\mathbf{U}$ – матриця відомих управлінських рішень, що переводять об'єкт зі станів $\mathbf{X}^b$ з критеріальними значеннями $\mathbf{Q}^b$ в кінцеві стани $\mathbf{X}^e$ з критеріальними значеннями $\mathbf{Q}^e$:

$$\mathbf{X} = |\, \mathbf{X}^b \,|\, \mathbf{Q}^b \,|\, \mathbf{X}^e \,|\, \mathbf{Q}^e \,|\, \mathbf{U} \,|, \tag{1}$$

де

$$\mathbf{X}^{b}=\begin{vmatrix} x_{11}^{b} & \cdots & x_{1d}^{b} \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ x_{n1}^{b} & \cdots & x_{nd}^{b} \end{vmatrix}, \mathbf{X}^{e}=\begin{vmatrix} x_{11}^{e} & \cdots & x_{1в}^{e} \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ x_{n1}^{e} & \cdots & x_{1в}^{e} \end{vmatrix},$$

d – кількість змінних стану об'єкта,

$$\mathbf{Q}^{b}=(q_1^{b},q_2^{b},...,q_n^{b})^{T},\ \mathbf{Q}^{e}=(q_1^{e},q_2^{e},...,q_n^{e})^{T}\ –$$

вектори значень критерію до та після застосування управлінь,

$$\mathbf{U}=\begin{vmatrix} u_{11} & \cdots & u_{1h} \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ u_{n1} & \cdots & u_{nh} \end{vmatrix},$$

h – кількість керуючих змінних.

Будемо далі формувати функціонал і обмеження оптимізаційної задачі таким чином, щоб не вийти за межі класу лінійних по управлінням задач. При цьому, використовуючи (1) будемо моделювати для кожної змінної кінцевого стану x_i^{e} та критеріальної змінної q^{e} нелінійні співвідношення – моделі вигляду:

$$x_i^{e}=\mathbf{f}_i(q^{b},\mathbf{x}^{b})\cdot\mathbf{u}+f_{0i}(q^{b},\mathbf{x}^{b})+a_{0i},\ i=1,...,d,\ q^{e}=\mathbf{f}'(q^{b},\mathbf{x}^{b})\cdot\mathbf{u}+f_0'(q^{b},\mathbf{x}^{b})+c_0 \quad (2)$$

Тоді можливо записати оптимізаційну задачу в наступному вигляді:

$$\begin{cases} \min\limits_{u} \mathbf{f}'(q^{b},\mathbf{x}^{b})\cdot\mathbf{u}+f_0'(q^{b},\mathbf{x}^{b})+c_0 \\ x_{1\min}^{e}\le \mathbf{f}_1(q^{b},\mathbf{x}^{b})\cdot\mathbf{u}+f_{01}(q^{b},\mathbf{x}^{b})+a_{01}\le x_{1\max}^{e} \\ ...... \\ x_{d\min}^{e}\le \mathbf{f}_d(q^{b},\mathbf{x}^{b})\cdot\mathbf{u}+f_{\mathbf{0}d}(q^{b},\mathbf{x}^{b})+a_{0d}\le x_{d\max}^{e} \\ \mathbf{F}_x(q^{b},\mathbf{x}^{b})\mathbf{x}^{e}+\mathbf{F}_u(q^{b},\mathbf{x}^{b})\cdot\mathbf{u}+\mathbf{f}_0^{*}(q^{b},\mathbf{x}^{b})+\mathbf{b}_0\le 0, \\ \mathbf{u}_{\min}\le\mathbf{u}\le\mathbf{u}_{\max} \end{cases} \quad (3)$$

де великою літерою **F** позначено відповідні матриці, малою **f** - вектори, а f - скалярні функції, $x_{\mathrm{i}\min}^{e}$, $x_{i\max}^{e}$, $i=1,...,d$, $u_{i\,msn},u_{i\,max}$, $i=1,...,h$ - граничні значення змінних стану та управлінь, що обмежують допустиму область оптимізаційної задачі.

Оскільки рядки підматриць $\mathbf{X}^b$ та $\mathbf{Q}^b$ відомі нам як стан об'єкта до оптимізації, то, підставляючи конкретні його значення у отримані моделі, ми замість нелінійних членів маємо відповідні константи, що налаштовують моделі на передісторію стану. Сама ж задача оптимізації (3) після такої підстановки приймає лінійний вигляд

$$\begin{cases} \min\limits_{\mathbf{u}} q^e = \min\limits_{u} \mathbf{c}_u \cdot \mathbf{u} + c' \\ x_{1\min}^{\mathrm{e}} \leq \mathbf{a}_1 \cdot \mathbf{u} + a'_{01} \leq x_{1\max}^{\mathrm{e}} \\ \ldots\ldots \\ x_{d\min}^{\mathrm{e}} \leq \mathbf{a}_d \cdot \mathbf{u} + a'_{0d} \leq x_{d\max}^{\mathrm{e}} \\ \mathbf{B}_x^e \mathbf{x}^e + \mathbf{B}_u \cdot \mathbf{u} + \mathbf{b}'_0 \leq 0 \\ \mathbf{u}_{\min} \leq \mathbf{u} \leq \mathbf{u}_{\max} \end{cases} \tag{4}$$

Задачі (3, 4) можуть бути використані для прийняття оптимальних рішень в разі достатнього рівня адекватності подання реакцій об'єкта статистичними моделями виду (2).

Задача розрахунку оптимального керуючого впливу може бути приведена до вигляду (4) не тільки за наявності матриці спостережень за одним і тим же об'єктом (1), але і за наявності статистики для множини досить однорідних об'єктів, статистика при цьому може подаватись подібною до (1) матрицею об'єкт-властивості:

$$\mathbf{X} = |\, \mathbf{X}^b \,|\, \mathbf{Q}^b \,|\, \mathbf{X}^{\mathrm{e}} \,|\, \mathbf{Q}^{\mathrm{e}} \,|\, \mathbf{U} \,|, \tag{5}$$

де вже кожен рядок матриці (5) відповідає окремому об'єкту.

Однорідність розуміється в сенсі можливості подання адекватними статистичними моделями співвідношень (2) за даними матриці об'єкт-властивості (5), де відповідні рядки матриці **X** відносяться вже не до різних варіантів переходу одного і того ж об'єкта з різних початкових станів у відповідні кінцеві, а описують перехід з деякого початкового стану в кінцевий для різних об'єктів. У такому випадку для врахування особливостей кожного об'єкту матриця об'єкт-властивості доцільно розширюється за рахунок врахування характерних параметрів об'єктів. Блочна матриця вихідних даних завдання тоді має вигляд:

$$\mathbf{X} = |\, \mathbf{X}^p \,|\, \mathbf{X}^b \,|\, \mathbf{Q}^b \,|\, \mathbf{X}^{\mathrm{e}} \,|\, \mathbf{Q}^{\mathrm{e}} \,|\, \mathbf{U} \,|, \tag{6}$$

де

$$\mathbf{X}^p = \begin{vmatrix} x_{11}^p & \cdots & x_{1g}^p \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ x_{n1}^p & \cdots & x_{ng}^p \end{vmatrix} -$$

матриця параметрів пацієнтів, та де кожний її рядок містить g характерних параметрів відповідного об'єкта.

Вигляд задачі оптимізації при цьому практично не змінюється, а у співвідношення (2) додаються члени моделі, пов'язані з характерними параметрами об'єкта:

$$x_i^e = \mathbf{f}_i(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) \cdot \mathbf{u} + f_{0i}(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) + a_{0i},\ i=1,...,d, \tag{7}$$

$$q^e = \mathbf{f}'(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) \cdot \mathbf{u} + f_0'(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) + c_0. \tag{8}$$

Задача оптимізації при цьому набуває вигляду:

$$\begin{cases} \min\limits_u \mathbf{f}'(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) \cdot \mathbf{u} + f_0'(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) + c_0 \\ x_{1\min}^{\mathrm{e}} \le \mathbf{f}_1(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) \cdot \mathbf{u} + f_{01}(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) + a_{01} \le x_{1\max}^{\mathrm{e}} \\ \ldots\ldots \\ x_{d\min}^{\mathrm{e}} \le \mathbf{f}_d(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) \cdot \mathbf{u} + f_{0d}(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) + a_{0d} \le x_{d\max}^{\mathrm{e}} \\ \mathbf{F}_x(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b)\mathbf{x}^e + \mathbf{F}_u(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) \cdot \mathbf{u} + \mathbf{f}_0(\mathbf{x}^p, q^b, \mathbf{x}^b) + \mathbf{b}_0 \le 0, \\ \mathbf{u}_{min} \le \mathbf{u} \le \mathbf{u}_{\max} \end{cases} \tag{9}$$

За необхідності оптимізаційного розрахунку керуючих впливів для деякого об'єкта, в наявні моделі виду (7), (8) підставляються значення його передісторії (x^b, q^b) та параметри x^p, тим самим ми налаштовуємо систему обмежень та критерій на передісторію і параметри об'єкта, для якого будемо шукаються оптимальне значення керуючих змінних. Задача (9) при цьому приймає лінійний вигляд щодо змінних, що розраховуються, аналогічний (4). Підхід, що ми розглянули, дозволяє формувати частково нелінійні моделі для опису процесів, тим самим збільшуючи точність прогнозу наших моделей і в той же час ми не виходимо з класу ЛП задач на етапі оптимізації.

Інтерес до прикладних задач розглянутого вигляду, викликаний тим, що в разі можливості подання реакції біологічного об'єкта у вигляді дискретних моделей типу (7, 8) виникає можливість не тільки оптимізувати процес клінічних випробувань у процесі самого випробування, але і відкривається можливість налаштувань лікарських впливів для конкретного пацієнта з урахуванням його індивідуальних параметрів та стану перед лікуванням.

3. Приклад розрахунку оптимальної стратегії

3.1. Опис даних

В якості прикладу розрахунку було обрано пошук оптимальної лікувальної стратегії (тривалість прийому та дозування препаратів) для пацієнта у післяопераційний період операції аортокоронарного шунтування. База даних налічує 271 змінну-параметр, що характеризують пацієнта, та 129 записів, кожен з яких відповідає окремому пацієнтові. Для зменшення розмірності задачі дослідження з атрибутів бази було відібрано 14 змінних, що демонстрували значиму кореляцію з критеріальною змінною (тривалість життя після операції – x_{18}) та 3-ма змінними стану (x_{19}, x_{20}, x_{21}), кінцеве значення яких принципове для характеристики ефективності проведеного лікування:

x_1 – час спостереження, який пацієнт провів під лікарським наглядом (дні),

x_2 – вік пацієнта ,

x_3 – функціональний клас хворого на серцеву недостатність,

x_4 – кінцевий систолічний об’єм при госпіталізації пацієнта,

x_5 – кінцевий систолічний розмір при госпіталізації пацієнта,

x_6 –кількість коарктованих артерій,

x_7 –відсоток життєздатних тканин міокарду,

x_8 –частка солей молочної кислоти у крові пацієнта при госпіталізації,

x_9 –індекс опору легеневих судин,

x_{10} (x_1^b) –систолічний тиск при госпіталізації,

x_{11} (x_2^b) – СГКК: сатурація гемоглобіну змішаної венозної крові киснем при госпіталізації,

x_{12} (x_3^b) –коефіцієнт утилізації кисню при госпіталізації,

x_{13} –кількість аортокоронарних шунтів, що були імплантовані пацієнтові під час операції,

x_{14} (u_1) – час прийому препаратів після операції (дні),

x_{15} (u_2) – доза препарату А,

x_{16} (u_3) – доза препарату В,

x_{17} (u_4) – доза препарату С,

x_{18} (q^e) – тривалість життя після операції та подальшого лікування (місяці),

x_{19} (x_1^e)– систолічний тиск після операції та лікування,

x_{20} (x_2^e) – сатурація гемоглобіну змішаної венозної крові киснем після операції та подальшого лікування,

x_{21} (x_3^e) – коефіцієнт утилізації кисню після операції та подальшого лікування.

Таким чином, складові блочної матриці X мають вигляд:

$\mathbf{X}^p = (\mathbf{x}_1, ..., \mathbf{x}_9, \mathbf{x}_{13}$, $\mathbf{X}^b = (\mathbf{x}_{10}, \mathbf{x}_{11}, \mathbf{x}_{12})$ – підматриця параметрів та станів до застосування управління,

$\mathbf{X}^e = (\mathbf{x}_{19}, \mathbf{x}_{20}, \mathbf{x}_{21})$ – підматриця станів після застосування управління,

$\mathbf{x}_{18}$ – вектор значень критеріальної змінної q після лікування,

$\mathbf{U} = (\mathbf{x}_{14}, ..., \mathbf{x}_{17})$– підматриця дозувань застосованих лікувальних препаратів.

Задачу розрахунку сформулюємо наступним чином: розрахувати тривалість та оптимальне поєднання доз лікувальних препаратів для конкретного пацієнта, виходячи з отримання максимальної тривалості життя після лікування у допустимій області стану пацієнта.

3.2 Опис результатів моделювання

Використовуючи дані блокової матриці *X*, отримаємо моделі прогнозу кінцевого стану об'єкту від параметрів, початкових станів та управлінь у вигляді (7,8). Для цього використаємо одну з версій модифікованого алгоритму МГУА з комбінаторної селекцією і ортогоналізацією змінних [10].

В результаті розрахунку було одержано наступні моделі:

$$x_{18} = -27,379 - 153,064\frac{x_3}{x_1} + 1.045 \cdot x_{11} + 5.808 \cdot x_3 x_3 - 12.132 \cdot x_2 + 24.445 \cdot u_1 \frac{x_{11}}{x_{12}} + 0.489 \cdot u_2 x_{11} x_{11} - 0.796 \cdot u_3 \frac{x_{12}}{x_1} - 12.295 \cdot u_3 \frac{1}{x_4 x_{11}} + 0.529 \cdot u_4 \frac{x_3}{x_{12}}$$

Для помилки нормованої відносної середньоквадратичної помилки (НВСКП) на робочих точках досягнуто значення $\Delta_W = 0.155$

$$x_{19} = 68,654 - 2,066 \cdot x_2 + 14.42 \cdot \frac{x_3}{x_{10}} + 9.015 \cdot \frac{x_{12}}{x_{10}} + 1.982 \cdot x_{13} - 4.231 \cdot \frac{x_{12}}{x_4} - 0.246 \cdot x_3 x_{11} + 12.615 \cdot u_1 \frac{x_{11}}{x_1} - 0.056 \cdot u_2 \frac{x_4}{x_1} - 0.002 \cdot u_3 x_1 x_{11} - 0.0007 \cdot u_4 \frac{x_3}{x_1}$$

НВСКП на робочих точках $\Delta_W = 0.341$.

$$x_{20} = 0,805 - 0,033 \cdot x_2 + 0,065 \cdot \frac{x_3}{x_{10}} - 0,001 \cdot x_{10} + 0.006 \cdot x_{13} + +0.0005 \cdot u_1 \frac{x_{12}}{x_1} - 0.0001 \cdot u_2 \frac{x_4}{x_{12}} - 0.0004 \cdot u_3 \frac{x_{11}}{x_4} - 0,0001 \cdot u_4 \frac{x_3}{x_1}$$

НВСКП на робочих точках $\Delta_W = 0.379$.

$$x_{21} = 12.987 - 12.3 \cdot \frac{x_3}{x_{10}} + 3.179 \cdot x_2 + 0.148 \cdot x_{10} - 0.782 \cdot x_{13} + 5.668 \cdot \frac{x_1}{x_{10}} + 0.118 \cdot x_3 x_{11} -$$

$$- 0.035 \cdot u_1 \frac{x_1}{x_{10}} + 0.01 \cdot u_2 \frac{x_4}{x_{12}} + 0.034 \cdot u_3 \frac{x_1}{x_4} - 0{,}002 \cdot u_4$$

НВСКП на робочих точках $\Delta_W = 0.355$.

3.3. Формальний запис оптимізаційної задачі

Запишемо формальну постановку оптимізаційної задачі, ґрунтуючись на моделях, що отримано.

Для формування обмежень встановимо границі для змінних стану після застосування лікувальних впливів $64 \le x_{19} \le 120$, $0.2 \le x_{20} \le 1$, $21 \le x_{21} \le 50$, та управлінь $0 \le x_{14}$, $0 \le x_{15} \le 300$, $0 \le x_{16} \le 200$, $0 \le x_{17} \le 250$.

З урахуванням виразів знайдених моделей запишемо оптимізаційну задачу типу (9) :

$$\max_u x_{18} = \max_u - 27{,}379 - 153{,}064 \cdot \frac{x_3}{x_1} + 1.045 \cdot x_{11} + 5.808 \cdot x_3 x_3 - 12.132 \cdot x_2 +$$

$$+ 24.445 \cdot \cdot u_1 \frac{x_{11}}{x_{12}} + 0.489 \cdot u_2 x_{11} x_{11} - 0.796 \cdot u_3 \frac{x_{12}}{x_1} - 12.295 \cdot u_3 \frac{1}{x_4 x_{11}} + 0.529 \cdot u_4 \frac{x_3}{x_{12}}$$

$$60 \le 68{,}654 - 2{,}066 \cdot x_2 + 14.42 * \frac{x_3}{x_{10}} + 9.015 \cdot \frac{x_{12}}{x_{10}} + 1.982 \cdot x_{13} - 4.231 \cdot \frac{x_{12}}{x_4} - 0.246 \cdot$$

$$\cdot x_3 x_{11} + 12.615 \cdot u_1 \frac{x_{11}}{x_1} - 0.056 \cdot u_2 \frac{x_4}{x_1} - 0.002 \cdot u_3 x_1 x_{11} \cdot - 0{,}0007 \cdot u_4 \frac{x_3}{x_1} \le 120$$

$$0{,}5 \le 0{,}805 - 0{,}033 \cdot x_2 + 0{,}065 \cdot \frac{x_3}{x_{10}} - 0{,}001 \cdot x_{10} + 0.006 \cdot x_{13} + 0.0005 \cdot u_1 \frac{x_{12}}{x_1} - 0.0001 \cdot$$

$$\cdot u_2 \frac{x_4}{x_{12}} - 0.0004 \cdot u_3 \frac{x_{11}}{x_4} - 0{,}0001 \cdot u_4 \frac{x_3}{x_1} \le 1$$

$$21 \le 12.987 - 12.3 \cdot \frac{x_3}{x_{10}} + 3.179 \cdot x_2 + 0.148 \cdot x_{10} - 0.782 \cdot x_{13} + 5.668 \cdot \frac{x_1}{x_{10}} + 0.118 \cdot x_3 x_{11}$$

$$- 0.035 \cdot u_1 \frac{x_1}{x_{10}} + 0.01 \cdot u_2 \frac{x_4}{x_{12}} + 0.034 \cdot u_3 \frac{x_1}{x_4} - 0{,}002 \cdot u_4 \le 50$$

Далі перетворимо її до окремого вигляду типу (4), налаштованого на конкретний об'єкт. Для цього підставимо в задачу наступні параметри та початкові умови пацієнта: час спостереження x_1= 32, x_2= 36, x_3= 4, x_4= 183,3, x_5 = 6.1, x_6 = 3, x_7 = 86, x_8 = 2,4, x_9 = 750.61, x_{10} = 72, x_{11}= 0.64, x_{12}= 36, x_{13}= 3.

Налаштована на пацієнта оптимізаційна задача приймає вигляд:

$$\max_u x_{18} = \max_u -75,23 + 0,434 \cdot u_1 + 0,2002 \cdot u_2 - 0.462 \cdot u_3 + 0.0424 \cdot u_4$$

$$60 \le 61,608 + 0,13 \cdot u_1 - 0,16 \cdot u_2 - 0.079 \cdot u_3 - 0,00406 \cdot u_4 \le 120$$

$$0,5 \le 0,83 + 0,00029 \cdot u_1 - 0.0094 \cdot u_2 - 0.00015 \cdot u_3 - 0,000058 \cdot u_4 \le 1,$$

$$21 \le 14,43 - 0.0301 \cdot u_1 + 0.0509 \cdot u_2 + 0.0115 \cdot u_3 - 0,002 \cdot u_4 \le 50 .$$

3.4. Результати розрахунку

Для розв'язання задач, що формуються у вигляді (9) та вирішуються у вигляді (4) було розроблено програмну систему, що за суттево-математичним формалізмом задачі формує структуру даних, необхідну для розв'язання задачі оптимізації бібліотечним програмним інструментом. Система дозволяє оперативно корегувати моделі, обмеження задачі та досліджувати одержані рішення.

Результати розв'язання задачі, сформованої у п. 3.3, задовольняють встановленим обмеженням, розраховано оптимальні значення для змінної критерію, змінних управління та стану пацієнта: тривалість життя 52.3 місяці, систолічний тиск на момент закінчення прийому лікувальних препаратів 84, сатурація гемоглобіну 1, утилізація кисню 30.1. Режим прийому ліків: тривалість прийому препаратів 100 днів, доза препарату А – 32 од., препарату С – 240 од.

Одержані результати мають застосовуватись тільки за наявності експертних оцінок лікаря, вони демонструють лише можливість розрахунку персоніфікованої лікувальної стратегії за умови розробки адекватних моделей стану пацієнта.

4. Висновки

В роботі формалізовано задачу розрахунку персоніфікованих лікувальних стратегій, що оптимізують прогноз стану пацієнта. Обґрунтовано застосування класу задач оптимізації, лінійних за керуючими впливам та нелінійних за параметрами і початковими умовами стану пацієнта. Вказано умови, за яких коректно застосовувати запропоновані оптимізаційні моделі. Розглянуто приклад розрахунку оптимальної стратегії застосування лікувальних препаратів у період після операції аорто-коронарного шунтування. Розроблена програмна система дозволяє зручно переходити від суттєво-математичної форми задачі до структури сформованих даних для програмного інструмента розв'язання задачі оптимізації.

Література

1. Richard M. Van Slyke, Mathematical programming and optimal control theory, University of California, Berkeley, 1968. 136 pages.

2. Optimal Control by Mathematical Programming. Tabak, Daniel; Kuo, Benjamin C. Prentice Hall, 1971. 237 pages.

3. Betts, J. T. (2010). Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming (2nd ed.). Philadelphia, Pennsylvania: SIAM Press.

4. Rosen II, Lane RG, Morrill SM, Belli JA. Treatment plan optimization using linear programming. Medical Physics. 1991 Mar-Apr; 18(2):141-52. DOI: 10.1118/1.596700

5. Selim S. Hacisalihzade, Mohamed Mansour, Solution of the multiple dosing problem using linear programming International Journal of Bio-Medical Computing ,Volume 17, Issue 1, July 1985, Pages 57-67.

6. Crown W, Buyukkaramikli N, Sir MY et al. Application of Constrained Optimization Methods in Health Services Research: Report 2 of the ISPOR Optimization Methods Emerging Good Practices Task Force. Value Health 2018; 21 (9):1019 – 1028.

7. Clinical Trials (Second Edition) Chapter 2 - Clinical Trial Design, Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, and FDA and ICH Guidelines, 2016, pp. 31-68.

8. Порушення функції центральної нервової системи після операцій зі штучним кровообігом у пацієнтів з низькою фракцією викиду лівого шлуночка. Аналіз клінічного досвіду. І. М. Кузьмич, Б. М. Тодуров, О. О. Тарабрін, І. В. Чухліб, О. В. Зеленчук, А. П. Занько. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2015. № 2. С. 82-90.

9. Ивахненко А.Г., Степашко В.С. Помехоустойчивость моделирования. Киев: Наук. думка. 1985. 216 с.

10. Ванін В.В., Павлов О.В. Розробка та застосування алгоритмів самоорганізації для моделювання складних процесів та об'єктів, що відображаються точковим каркасом // Праці Таврійської державної агротехнічної академії. Вип.4, Том 24, Мелітополь, 2004. Вип.4, Том 24. - С.51-56.