МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»

Кафедра прикладної математики

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 2
за дисципліною «Чисельно-аналітичне моделювання»

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ НА ОСНОВІ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Виконали:
студенти групи КМ-41м
Сахаров С. Ю.,
Вергун К. В.,
Борисенко П. Б.,
Федченко О. А.,
Дутчак І. О.

Прийняв:
доцент кафедри прикладної математики,
кандидат біологічних наук
Соловйов С. О.

Оцінка на захисті _____________

Київ – 2015

Зміст

ВСТУП

Під час лікування будь-якої хвороби, безумовно, основною задачею є вилікувати хворого. Проте немає єдиного способу вирішити цю задачу, існує деяка множина таких стратегій, покликаних вилікувати пацієнта. Усі вони можуть характеризуватись такими числовими показниками, як ціною лікування, часом лікування, безпечністю лікування тощо. Тому разом із задачею вилікувати хворого постає побічна задача: вилікувати хворого так, щоб певна характеристика процедури лікування задовольняла деякі наперед задані умови.

Наприклад, досить актуальною є задача організації такого стримування пізніх стадій раку, щоб хворий прожив якомога довше [1]. В цій та подібних задачах до уваги беруться параметри, що характеризують стан хворого, а також параметри, що характеризують терапію.

Із розвитком інформаційних технологій та із ростом потужностей обчислювальної техніки дана задача видається такою, яку можна вирішити. В даній роботі будуть розглянуті існуючі математичні моделі, які вирішують задачі такого класу. Разом з тим, визначення параметрів цих моделей потребує відповідної вибірки, яка не може бути отримана безпосередньо з цією метою, адже це порушує морально-етичні принципи. Проте, як відомо, така вибірка може бути отримана із записів про протікання хвороби та лікування, зроблених в межах клінічних досліджень.

Дана робота присвячена пошуку найшвидшої стратегії лікування пневмонії, тобто такої стратегії, за якою пацієнт одужує за мінімальну кількість ліжко-днів.

1 ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Завданням даної практичної роботи є визначення оптимальної стратегії лікування пневмонії на основі результатів клінічних досліджень.

Стратегія лікування включає в себе комплекс антибактеріальних та противірусних препаратів, що застосовуються для лікування пацієнта, з урахуванням різної тривалості застосування кожного окремого препарату та всього комплексу в цілому.

Оптимальною вважається така стратегія лікування, що мінімізовує кількість ліжко-днів, що пацієнт буде знаходитися в лікарні.

В якості початкових даних використовуються результати клінічних досліджень ефективності окремих препаратів та їх груп, а також спостережень за існуючими клінічними випадками захворювань на пневмонію.

2 ОГЛЯД МЕТОДІВ ВИРІШЕННЯ ЗАДАЧ ДАНОГО КЛАСУ

2.1 Баєсові мережі

Баєсова мережа [2] — це графічна ймовірнісна модель, що являє собою множину змінних і ймовірнісних залежностей між ними. В основі цієї моделі лежить теорема Баєса, що визначає співвідношення поточної ймовірності до попередньої.

Баєсова мережа представляється у вигляді орієнтованого ациклічного графа (рис. 2.1), вершини якого це змінні будь-якого характеру, а ребра задають умовну залежність між змінними.

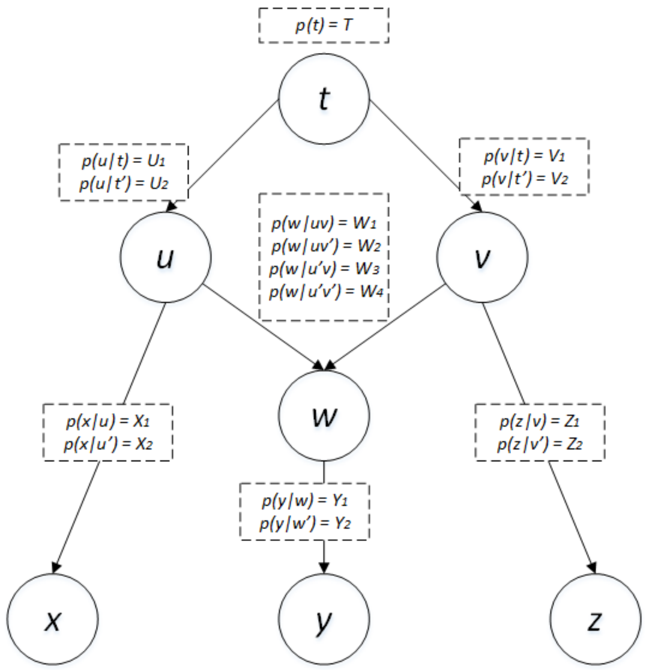

Рисунок 2.1 – Орієнтований ациклічний граф Баєсової мережі

Якщо ребро виходить з вершини A у вершину B, то A називають предком B, а B називають нащадком A. Множину вершин-предків вершини X_i позначимо $parents(X_i)$. Тоді спільний розподіл значень у вершинах можна розписати як:

$$p(X_1, \ldots, X_n) = \prod_{i=1}^{n} p(X_i | parents(X_i))$$

Конкретні числові значення ймовірностей знаходяться в процесі навчання Баєсової мережі.

2.2 Багатофакторна регресія

Поставлену задачу можна представити у вигляді багатофакторної регресійної моделі [3] (нелінійної в загальному випадку):

$$y = f(\mathbf{x}, \mathbf{w}),$$

де y — шукана характеристики; x — вектор незалежних змінних; w — вектор параметрів. У нашому випадку, x — параметри хворого та лікування, y — кількість ліжко-днів витрачених на лікування.

Параметри w визначаються при мінімізації функції помилки:

$$F(\mathbf{x}, \mathbf{w}, \mathbf{y}) = \sum_{i=1}^{n} (y_i - f_i(\mathbf{x}, \mathbf{w}))^2,$$

де n — об'єм вибірки.

А ця задача зводиться до вирішення однорідної системи рівнянь:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial F}{\partial w_1} = 0, \\ \dots \\ \dfrac{\partial F}{\partial w_m} = 0, \end{cases} \tag{2.1}$$

де m — кількість параметрів.

Проблема використання багатофакторної регресії полягає у необхідності визначення функції $f = f(\mathbf{x}, \mathbf{w})$.

2.3 Нейронні мережі

Використання нейронних мереж [4] для вирішення поставленої задачі дещо схоже на використання багатофакторної регресії

$$y = f(\mathbf{x}, \mathbf{W}),$$

але тут вектор параметрів W має дещо інший характер, а функція $y = f(\mathbf{x}, \mathbf{W})$ являє собою суперпозицію функцій активації нейронів, вона визначається в процесі навчання мережі.

В процесі навчання відбувається мінімізація функції помилки

$$F(\mathbf{x}, \mathbf{W}, \mathbf{y}) = \sum_{i=1}^{n} (y_i - f_i(\mathbf{x}, \mathbf{W}))^2$$

за рахунок зміни вагів W за алгоритмом зворотного поширення помилки.

3 ПРИСТОСУВАННЯ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ ДО ВИРІШЕННЯ ПОСТАВЛЕНОЇ ЗАДАЧІ

3.1 Архітектура мережі

Нейронна мережа приймає на вхід параметри пацієнта та набору препаратів, на виході видає кількість ліжко-днів N, необхідних для лікування пацієнта із заданими параметрами при заданій стратегії лікування (рис. 3.1).

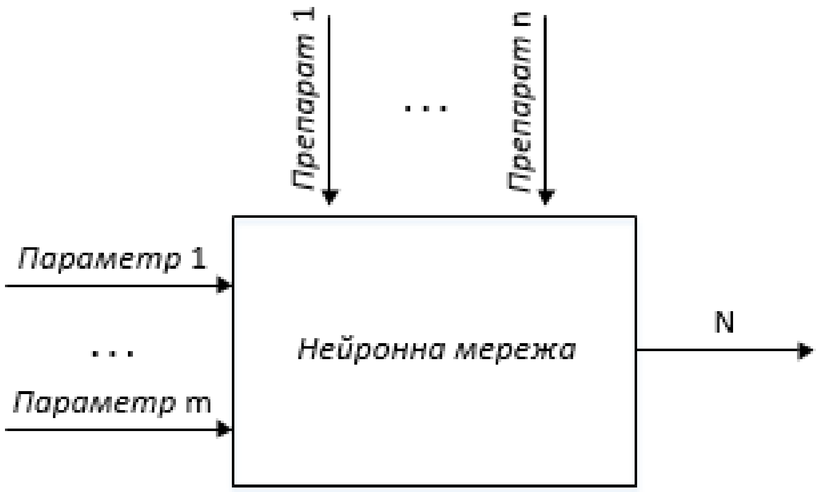

Рисунок 3.1 – Концептуальна схема процесу роботи нейронної мережі

Для розрахунків було використано двошарову нейронну мережу з прямим зв'язком (рис. 3.2) та 150 нейронами у прихованому шарі. В якості функцій активації для прихованого шару було обрано сигмоїду, а для вхідного шару — лінійну функцію. Така нейронна мережа може бути натренованою на даних довільної розмірності за умови наявності достатньої кількості консистентних даних та нейронів у прихованому шарі.

Для навчання мережі використовувався метод зворотнього зв'язку з

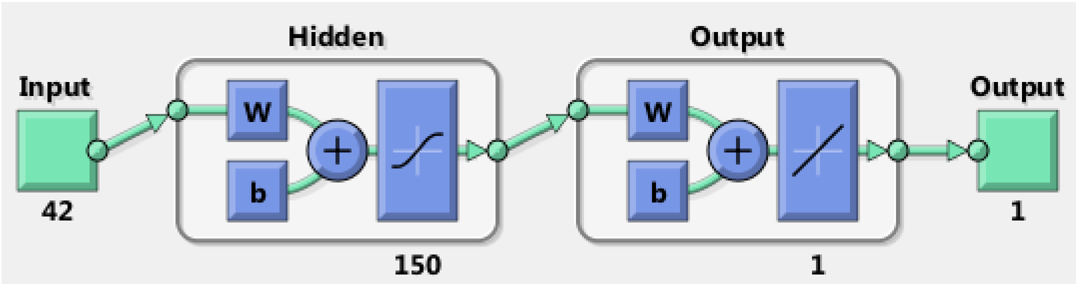

Рисунок 3.2 – Схема внутрішнього представлення нейронної мережі

алгоритмом Левенберга-Марквардта.

Для визначення оптимальної стратегії лікування вирішувалася оптимізаційна задача підбору вектора керування, що мінімізовував кількість ліжко-днів для фіксованих параметрів пацієнта.

3.2 Вихідні дані

Вихідні дані задачі було розділено на дві групи:

а) параметри пацієнта;

б) параметри керування.

До параметрів пацієнта належать:

- вікова група;
- наявність супутніх захворювань;
- температура тіла;
- характер мокроти;
- локалізація НП;
- характер поширеності процесу;
- характер рентгенодинаміки;
- рівень лейкоцитів;

- лейкоцитарні зміни;
- рівень ШОЕ;
- загальний стан;
- вірусний агент;
- бактеріальний агент.

Параметрами керування є:

- антибактеріальний препарат №1;
- тривалість терапії АБ препарату №1;
- антибактеріальний препарат №2;
- тривалість терапії АБ препарату №2;
- антибактеріальний препарат №3;
- тривалість терапії АБ препарату №3;
- антибактеріальний препарат №4;
- тривалість терапії АБ препарату №4;
- противірусний препарат X;
- тривалість терапії противірусного препарату X;
- тривалість АБ терапії;
- продовження лікування.

Параметри пацієнта вважаються фіксованими, тобто такими, що не залежать від обраної стратегії лікування. Параметри керування представляють собою ті параметри, що визначають стратегію лікування та можуть варіюватися.

На першому кроці ці дані використовувалися для тренування нейронної мережі, що мала визначити тривалість лікування, на основі даних клінічних досліджень. На другому кроці за введеними параметрами пацієнта система підбирала оптимальну стратегію лікування.

3.3 Процес навчання

Початково планувалося використати одну мережу для виконання розрахунків, однак через неоднорідність даних було вирішено розбити початкову нейронну мережу, на кілька менших нейронних мереж, що відповідають окремим групам антибактеріальних препаратів.

Графіки навчання для цих мереж представлено на рисунках (рис. 3.3-3.7).

В якості критерію зупинки використовувалося середнє значення різниці квадратів виходу мережі та реальних значень по всій навчальній вибірці.

В якості іншого критерію використовувалися результати роботи мережі на валідаційній вибірці, що була отримана з початкових даних шляхом випадкового відбору 15-30% випадків.

Для підбору найкращої мережі (а відтак і стратегії навчання) використовувалися результати оптимізації: мережа, що давала мінімальний результат, та відповідна їй стратегія лікування вважалися найкращими.

3.4 Отримані результати

Для тестування результатів роботи нейронних мереж використовувалася тестова вибірка, що складалася з 15-30 % випадково вибраних вихідних даних, порівну для кожної побудованої мережі. Як видно з графіків (рис. 3.3-3.7), результати роботи нейронних мереж досить точно відповідають реальним даним.

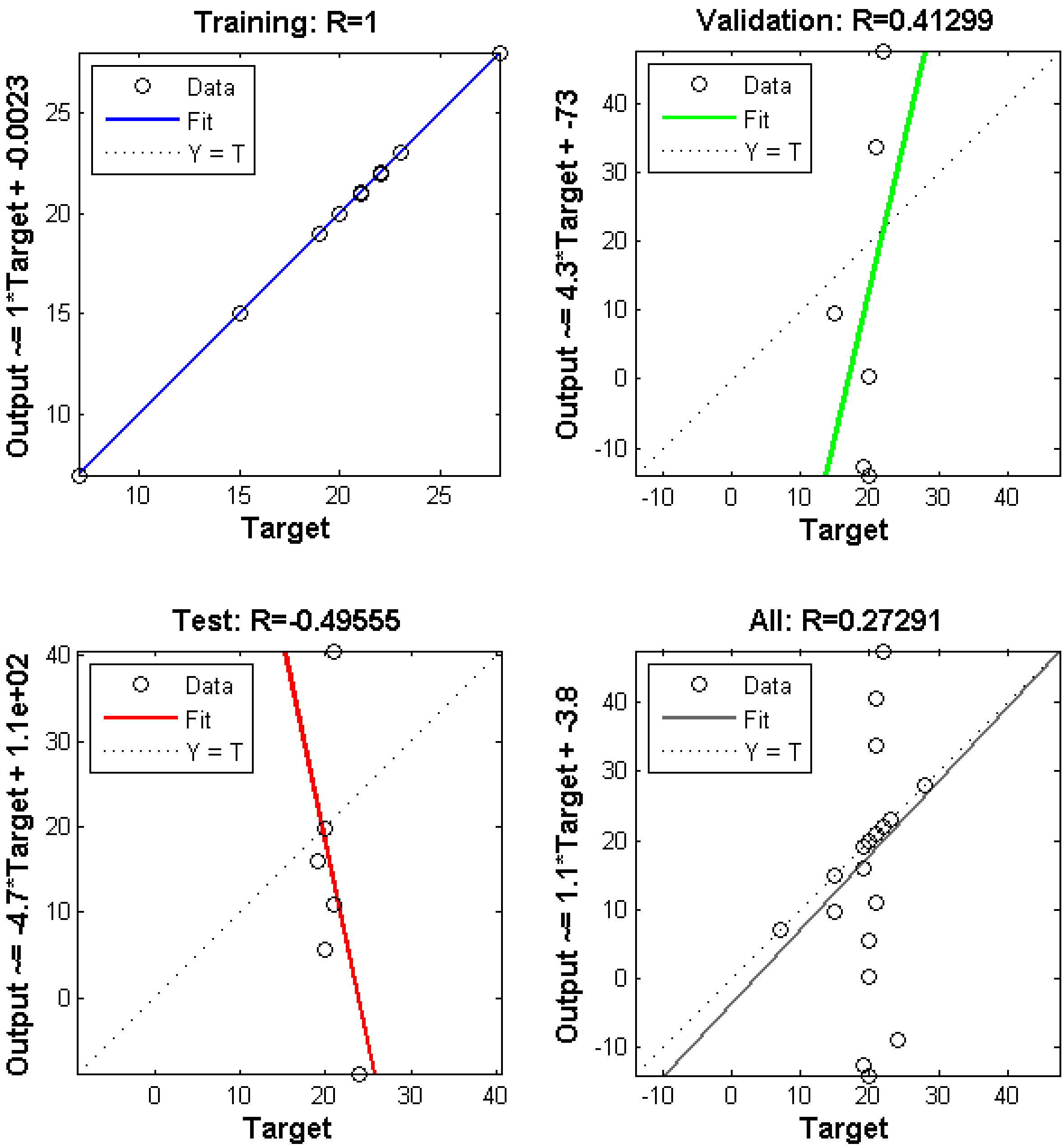

Рисунок 3.3 – Результати роботи нейронної мережі 1

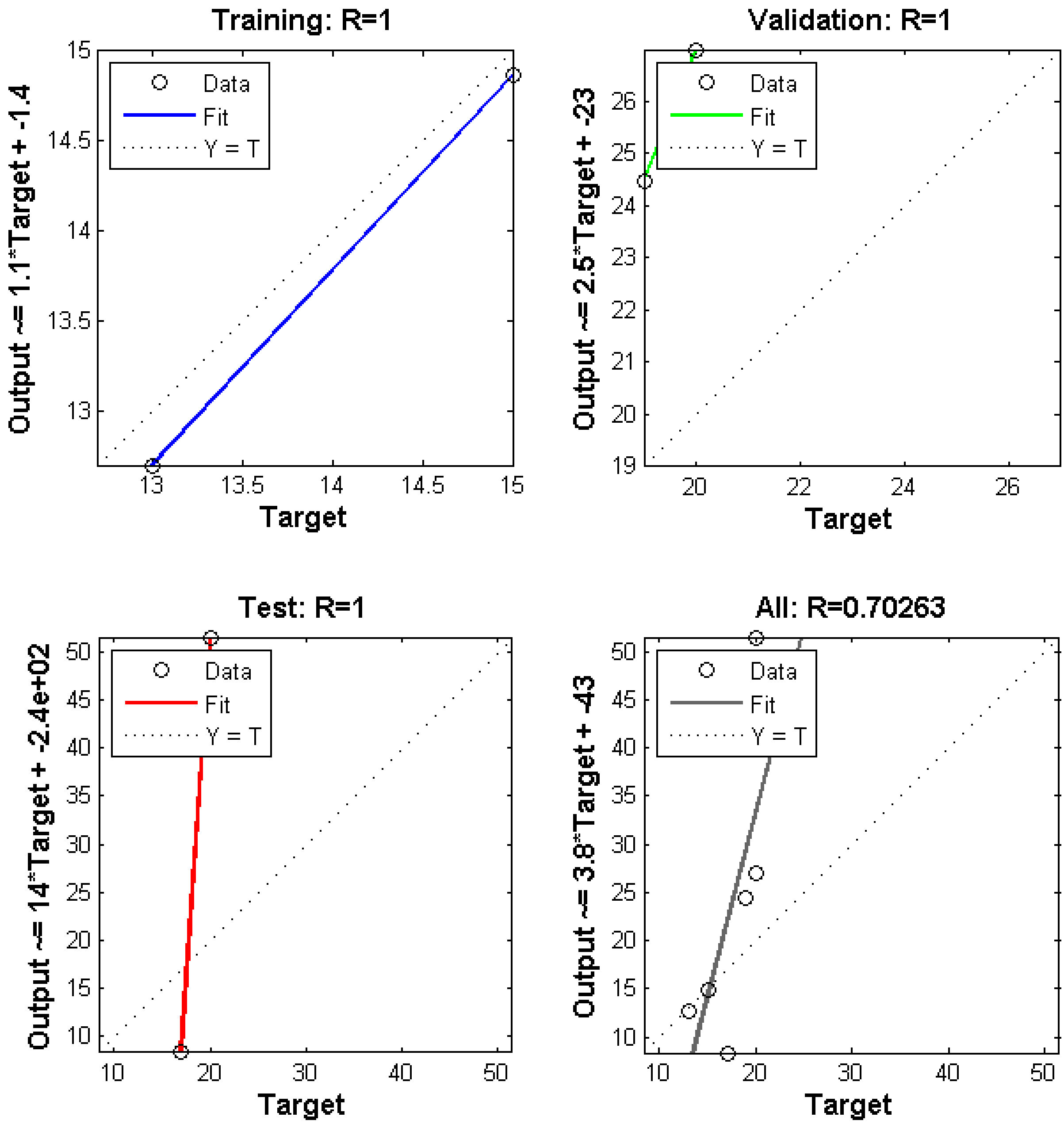

Рисунок 3.4 – Результати роботи нейронної мережі 2

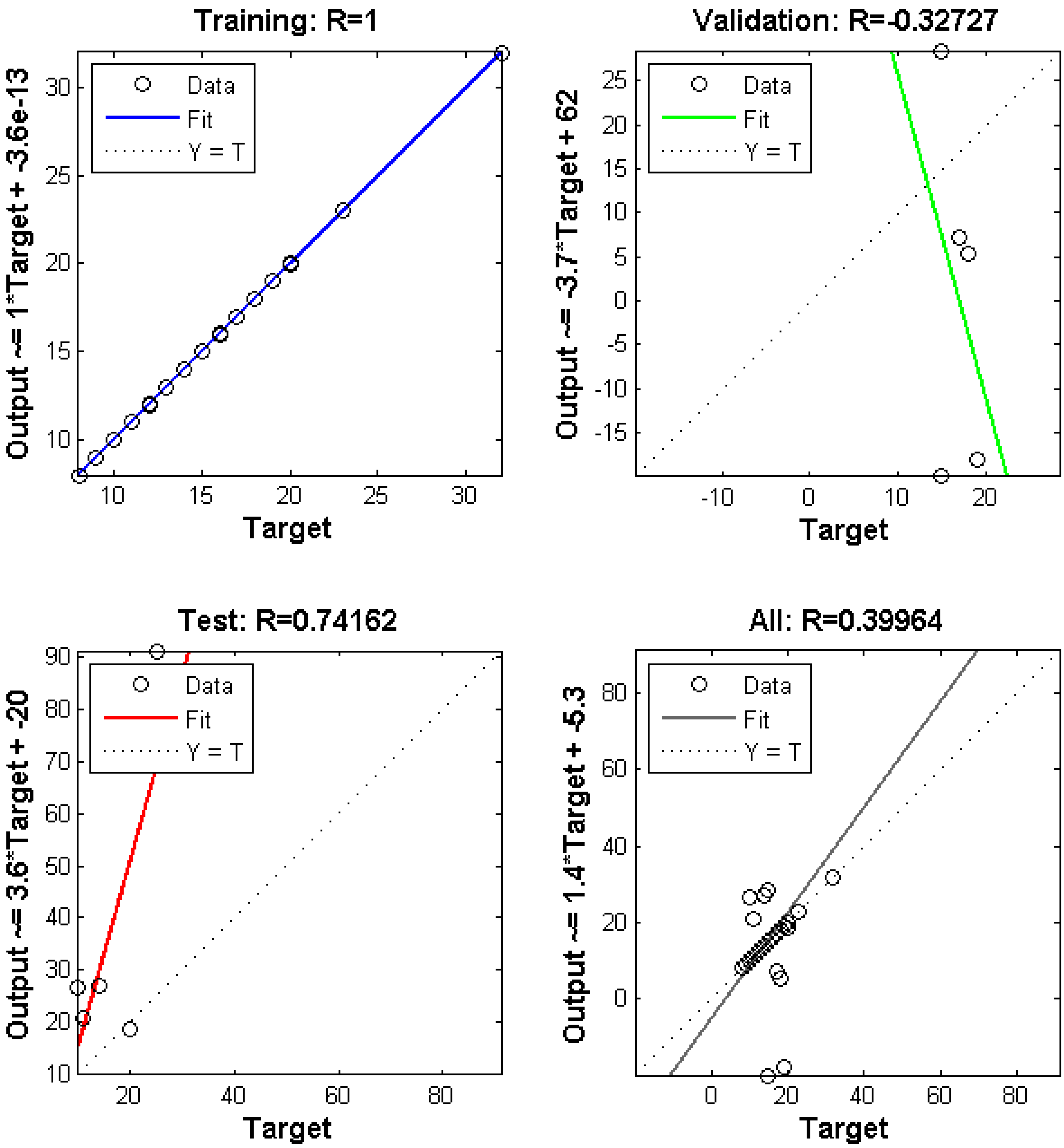

Рисунок 3.5 – Результати роботи нейронної мережі 3

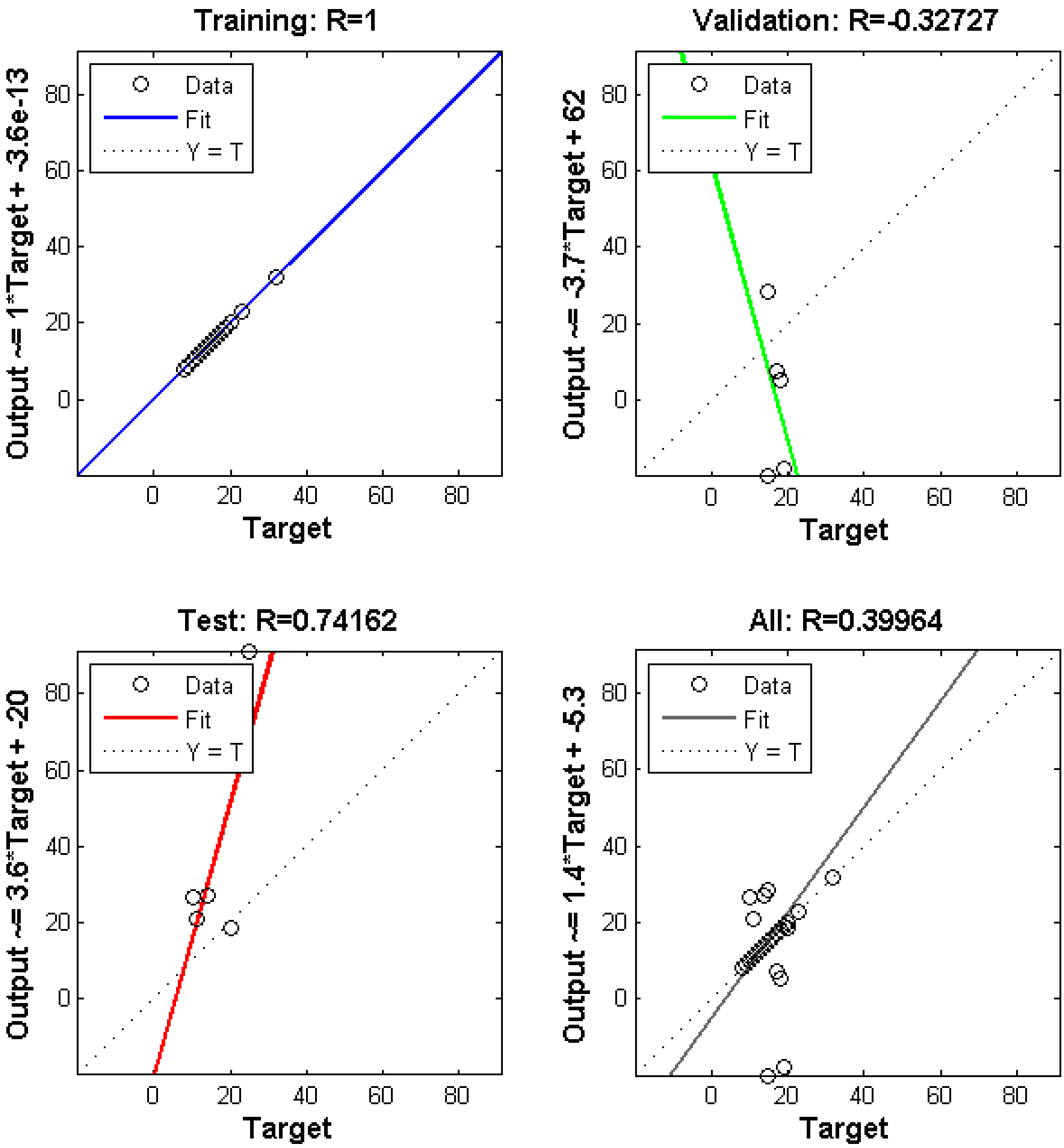

Рисунок 3.6 – Результати роботи нейронної мережі 4

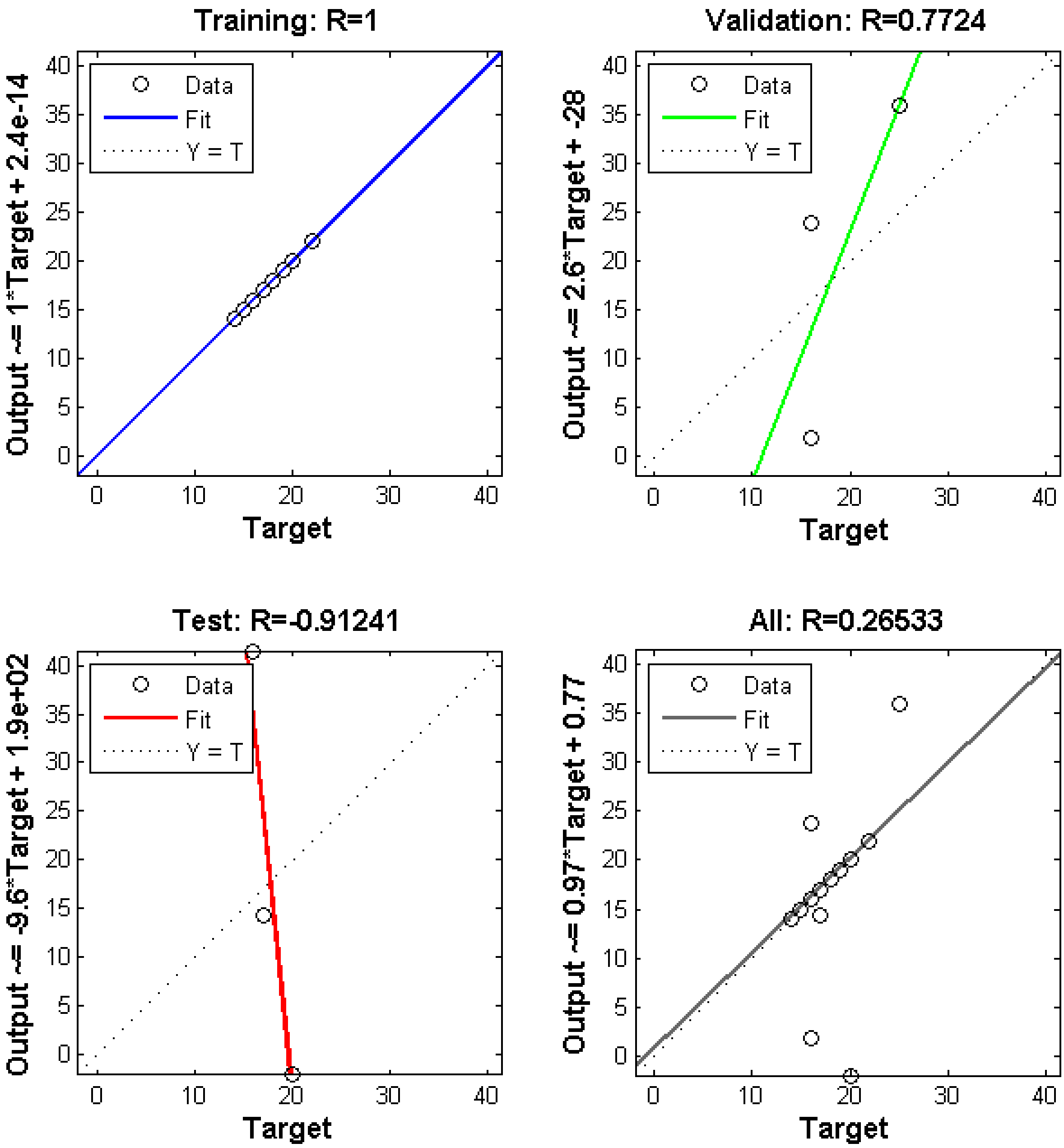

Рисунок 3.7 – Результати роботи нейронної мережі 5

Отримані результати дозволяють говорити про адекватність обраної математичної моделі. Варто, однак, відмітити, що в цілому результати роботи системи прогнозування все ще залишаються недостатньо точними, оскільки на кроці оптимізації і пошуку оптимальної стратегії лікування важко врахувати усі обмеження, що накладаються на параметри керування.

Головним чином, це стосується застосування різних комбінацій антибактеріальних препаратів у комплексі, а також необхідністю враховувати цілочисленість значень деяких змінних.

У якості можливих шляхів покращення отриманих результатів, більшість яких концентрується навколо пошуку оптимальної стратегії лікування, варто відзначити застосування методів цілочисельного програмування та нейронних мереж, що, однак, вимагає додаткових досліджень.

ВИСНОВКИ

Після розгляду математичних моделей, що вирішують задачу пошуку оптимальної стратегії лікування пневмонії на основі результатів клінічних досліджень, було обрано створити нейронну мережу та навчити її на вибірці попередньо зібраних даних.

Обрана архітектура нейронної мережі та її метод навчання показали хороші показники навчання та адекватні результати на тестових даних (рис. 3.3-3.7). Це може слугувати доказом, що нейронні мережі можуть використовуватись для визначення оптимальної стратегії лікування пневмонії на основі результатів клінічних досліджень.

В наслідок дослідження не було отримано однозначної стратегії лікування, але на основі результатів, можна сформулювати ефективні рекомендації щодо її вибору.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Polak S. Artificial neural networks based modeling for pharmacoeconomics application / S. Polak, A. Skowron, J. Brandys, A. Mendyk // Applied Mathematics and Computation. — 2008. No. 203. — P. 482–492.

2. Jensen F. V. Bayesian Networks and Decision Graphs / F. V. Jensen // Statistics for engineering and information science. — Springer. — New York. — 2001. — p. 268

3. Lindley D. V. Regression and correlation analysis /D. V. Lindley // New Palgrave: A Dictionary of Economics, v. 4, pp. 120–23.

4. Хайкин С. Нейронные сети: полный курс : пер. с англ. / С. Хайкин. — 2-е изд. — М. : Издательский дом «Вильямс». — 2006. — 1104 с.

Додаток А

Вихідні коди

```
% Функція пошуку оптимальної стратегії лікування
function [y u] = finder(nets, x, k)
    u = zeros(length(nets),k);
    y = zeros(length(nets),1);
    for i = 1:length(nets)
        fprintf('Processing net %d...\n', i);
        net = nets{i};
        f = @(u) abs(net([x u]'));
        [u(i,:), y(i)] = fmincon(f,zeros(1,k),[],[],[],[],...
        [0  0   0  0   0  0   0  0   0 0   0],...
        [20 Inf 20 Inf 20 Inf 20 Inf 1 Inf Inf]);
        fprintf('End processing net %d.\n', i);
    end
    [y,I] = min(y);
    u = u(I,:);
end

%% TEST FRAMEWORK
clear; close all; clc;
% load predefined NN
data = load('5nets.mat');
nets = {data.net1, data.net2, data.net3, data.net4, data.net5};
% sizes of IO vectors
x_len = 31;
u_len = length(data.x1(1,:) - x_len);
% test case
x_practical = data.x1(1,1:x_len);
u_practical = data.x1(1,x_len+1:end-1);
y_practical = data.x1(1,end);
[y u] = finder(nets, x_practical, u_len);
% results
fprintf('Number of bed/days: %d\n', y);
fprintf('Control vector: \n');
for i = 1:u_len
    fprintf('%d ', u(i));
end
% error
fprintf('\n\nAbsolute error on y: %d\n', abs(y - y_practical));
fprintf('Relative error on y: %d\n', abs(y - y_practical) / y_practical);
```