ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ”МОСКОВСКИЙ АВИАЦИОННЫЙ ИНСТИТУТ (НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)”

ЖУРНАЛ ПРАКТИКИ

Студента 2 курса Гординского Дмитрия Михайловича

Институт №8 «Информационные технологии и прикладная математика»

Кафедра №804 «Теория вероятностей и компьютерное моделирование»

Учебная группа М8О-204Б-20

Направление 01.03.04 Прикладная математика

Вид практики Учебная (вычислительная) в Московском Авиационном Институте(НИУ)

Руководитель практики от МАИ Зайцева О.Б. _____

Гординский Д.М / _____ / 11 июля 2022 г.

Москва, 2022

1. Место и сроки проведения практики

Дата начала практики *29 июня 2022 г.*

Дата окончания практики *11 июня 2022 г.*

Наименование предприятия МОСКОВСКИЙ АВИАЦИОННЫЙ ИНСТИТУТ(НИУ)

Название структурного подразделения Кафедра 804

2. Инструктаж по технике безопасности

_____/_____/ 29 июня 2022 г.

3. Индивидуальное задание студенту

1. Разобраться с теорией.
2. Привести пример решения задачи.
3. Написать отчет.

4. План выполнения индивидуального задания

1. Изучить теорию по Моделям выживаемости.
2. Ознакомиться с необходимыми библиотеками для работы с данными и их графическим представлением.
3. Решить задачу по анализу данных с применением методов анализа выживаемости.

Руководитель практики от МАИ: _____/_____/

_____/_____/ 29 июня 2022 г.

5. Отзыв руководителя практики

Задание на практику выполнено в полном объеме. Материалы, изложенные в отчете студента, полностью соответствуют индвидуальному заданию. Рекомендую оценку отлично.

Руководитель _____/_____/ *11 июля 2022 г.*

Отчет студента

Содержание

1 Что такое “Анализ выживаемости”?

Анализ выживаемости — набор статистических моделей, благодаря которым можно оценить вероятность наступления того или иного события. Анализ занимается моделированием процессов наступления *интересующих* нас (критических) событий для элементов той или иной совокупности (изначально — «смерти» для элементов совокупности живых существ).

Интересным событием может быть что угодно. Это может быть фактическая смерть, рождение, выход на пенсию и т. д.

Название *“survival analysis”* взято из медицины, т.к. цель анализа заключается в изучении продолжительности жизни пациента после приема препарата или других факторов влияния на здоровье.

1.1 Основные понятия

1.1.1 Функция выживания (Survival function)

Пусть T — неотрицательная случайная величина, представляющая собой время ожидания до наступления некоторого события. Для простоты будем использовать терминологию анализа выживаемости, называя исследуемое событие «смертью», а время ожидания – временем «выживания»

Функция выживания сопоставляет некоторому числу t вероятность того, что случайная величина T примет значение, не меньшее t. Иначе говоря, это вероятность того, что некоторое состояние «проживет» как минимум t единиц времени:

$$S(t) = \mathbb{P}\{T > t\} = 1 - \mathbb{P}\{T \leq t\}$$

Например, если мы хотим знать, какова вероятность того, что безработный индивид не сможет найти работу в течение полугода после начала поиска, то достаточно рассмотреть функцию выживания для $t = 6$ месяцев.

1.1.2 Функция риска (Hazard function)

Функцию риска можно охарактеризовать как вероятность того, что событие произойдет за бесконечно малый интервал времени при условии, что оно не произошло к моменту времени t.

$$h(t) = \lim_{dt \to 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + dt | T \geq t)}{dt}$$

Числитель этого выражения — условная вероятность того, что событие произойдет в интервале $(t, t + dt)$, если оно не произошло ранее, а знаменатель — ширина интервала. Разделив одно на другое, получаем интенсивность осуществления события в единицу времени. Устремляя ширину интервала к нулю и переходя к пределу, получаем *мгновенную интенсивность осуществления события*.

Т. к. вышесвязанные функции связаны друг с другом, можно показать, что:

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t h(x)dx\right)$$

Интеграл в фигурных скобках в этом уравнении называют *кумулятивным риском* и обозначают как:

$$H(t) = \int_0^t h(x)dx$$

Можно рассматривать $H(t)$ как сумму всех рисков при переходе от момента времени 0 к t.

1.1.3 Цензурирование (censoring)

Цензурирование — вид неполноты информации, при котором наблюдения не содержат точной длительности изучаемого состояния. Различают цензурирование справа, слева и интервальное:

1. Цензурировано справа — о наблюдаемом состоянии известно лишь, что оно продлилось не менее определенного времени.
2. Цензурировано слева — о состоянии известно лишь, что оно продлилось не более определенного времени.
3. На интервале — известны только границы длительности.

1.1.4 Медиана ожидаемого времени жизни (median number of survival days)

Это точка на временной оси, в которой кумулятивная функция выживания равна 0,5.

Другими словами, *медиана* — время, выраженное в месяцах или годах, когда ожидается, что половина пациентов будет жива. Это означает, что шанс выжить после этого времени составляет 50 процентов.

1.1.5 Доверительный интервал (confidence interval)

Доверительный интервал — интервал, который покрывает неизвестный параметр с заданной надёжностью. Вероятность, с которой в условиях данного эксперимента полученные экспериментальные данные можно считать надежными (достоверными), называют доверительной вероятностью или надежностью. Величина доверительной вероятности определяется характером производимых измерений. Мы будем считать доверительную вероятность равной 95 %.

1.1.6 Усечение (truncation)

Усечением, или урезанием, называется вид неполноты информации, при котором какая-то область возможных значений длительности оказывается недостаточно представленной в выборке: состояния, длительность которых слишком велика или, наоборот, слишком мала, просто не включаются в анализируемые данные. В нашей задаче мы будем называть их (removed) — пациенты, которые больше не являются частью нашего эксперимента. Если человек умирает или подвергается цензуре, то он попадает в эту категорию.

1.2 Непараметрические методы оценивания распределения длительностей

При отсутствии цензурирования и усечения для оценивания закона распределения вероятностей может использоваться эмпирическая функция распределения, из которой легко получить оценки для других характеристик случайной величины: survival function etc. Но в нашем случае это невозможно, т. к. мы имеем дело с неполнотой данных. Эту проблему решают непараметрические методы оценки.

1.2.1 Оценка Каплана — Мейера

Оценка Каплана-Мейера — это непараметрическая статистика, используемая для оценки функции выживания на основе данных о жизни. В медицинских исследованиях он часто используется для измерения доли пациентов, живущих в течение определенного времени после лечения или постановки диагноза. Например: подсчет количества времени, которое прожил конкретный пациент после того, как у него был диагностирован рак или началось его лечение.

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_j \leq t} \frac{n_j - d_j}{n_j}$$

где
$\hat{S}(t) =$ Вероятность того, что испытуемый жив в момент времени t
$n_j =$ Количество испытуемых, оставшихся в живых непосредственно перед моментом времени t_j
$d_j =$ Количество событий в момент времени t_j
Можем переписать формулу выше так:

$$S(t_j) = S(t_{j-1})(1 - \frac{d_j}{n_j})$$

где
$S(t_j) =$ Вероятность того, что испытуемый жив в момент времени t_j
$n_j =$ Количество испытуемых, оставшихся в живых непосредственно перед моментом времени t_j
$d_j =$ Количество событий в момент времени t_j
$S(0) = 1$
$t_0 = 0$

1.2.2 Оценка Нельсона — Аалена

Мы можем визуализировать совокупную информацию о выживании, используя функцию риска *Нельсона-Аалена* $h(t)$. Функция риска $h(t)$ дает нам вероятность того, что субъект, находящийся под наблюдением в момент времени t, имеет интересующее событие (смерть) в это время. Чтобы получить информацию о функции риска, мы не можем преобразовать оценку Каплана-Мейера. Для этого существует соответствующая непараметрическая оценка кумулятивной функции риска:

$$\hat{H}(t) = \sum_{t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j}$$

где
$\hat{H}(t) =$ Кумулятивная вероятность риска
$n_j =$ Количество испытуемых, оставшихся в живых непосредственно перед моментом времени t_j
$d_j =$ Количество событий в момент времени t_j

1.2.3 Модель пропорциональных рисков *(регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса)*

Модели пропорциональных рисков соотносят время, которое проходит до возникновения какого-либо события, с одним или несколькими ковариатами, которые могут быть связаны с этим количеством времени. Например, прием лекарственного средства может вдвое снизить частоту возникновения опасности.

В качестве решения для этого мы используем *регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса*, который работает как для количественных предикторов некатегориальных переменных, так и для категориальных переменных.

Регрессионная модель Кокса (Cox regression) — в анализе выживаемости математическая модель зависимости функции риска от независимых переменных-факторов. В анализе выживаемости решается задача оценки функции выживания или функций, производных от нее.

В нашей задаче мы попытаемся рассмотреть зависимость вероятности выживания от возрастной группы.

Целью метода пропорциональной риска Кокса является определение того, как различные факторы в нашем наборе данных влияют на интересующее нас событие.

$$h(t) = h_0(t) * \exp(b_1 x_1 + b_2 x_2 + ... + b_n x_n)$$

где
$t =$ время выживания
$h(t) =$ функция риска
$x_1, x_2, ..., x_n =$ ковариации
$b_1, b_2, ..., b_n =$ влияния параметров ковариций
$\exp(b_i) =$ коэффициент риска (Hazard Ratio [HR]), если:
$b_i = 1 \Rightarrow \exp(b_i) = 0 \Rightarrow$ ковариат не оказывает влияния на риск.
$b_i < 1 \Rightarrow \exp(b_i) = 0 \Rightarrow$ ковариат оказывает отрицательное влияние на риск $\Rightarrow$ положительно на время выживания.
$b_i > 1 \Rightarrow \exp(b_i) = 0 \Rightarrow$ ковариат оказывает положительно влияние на риск $\Rightarrow$ отрицательно на время выживания.

2 Пример решения задачи

В качестве примера для анализа выживаемости возьмем заболевание *Chronic Granulomatous Disease*

Хроническая гранулематозная болезнь(ХГБ)[CGD] — это наследственное заболевание, которое возникает, когда тип лейкоцитов (фагоцитов), которые обычно помогают организму бороться с инфекциями, не работает должным образом. В результате фагоциты не могут защитить организм от бактериальных и грибковых инфекций. У людей с хронической гранулематозной болезнью могут развиться инфекции в легких, коже, лимфатических узлах, печени, желудке и кишечнике или других областях. У них также могут образовываться скопления лейкоцитов в зараженных областях. У большинства людей ХГБ диагностируется в детстве, но у некоторых людей диагноз может не ставиться до зрелого возраста.

В датасете нас интересует:

- время от начала наблюдения за пациентом до события (смерти) $(tstop - tstart)$
- пол пациента (*sex*)
- *status* = {status == 0 = alive, status == 1 = dead}

В дальнейшем может пригодиться возраст (*age*) для анализа выживаемости по группам.

2.1 Проанализируем данные пола:

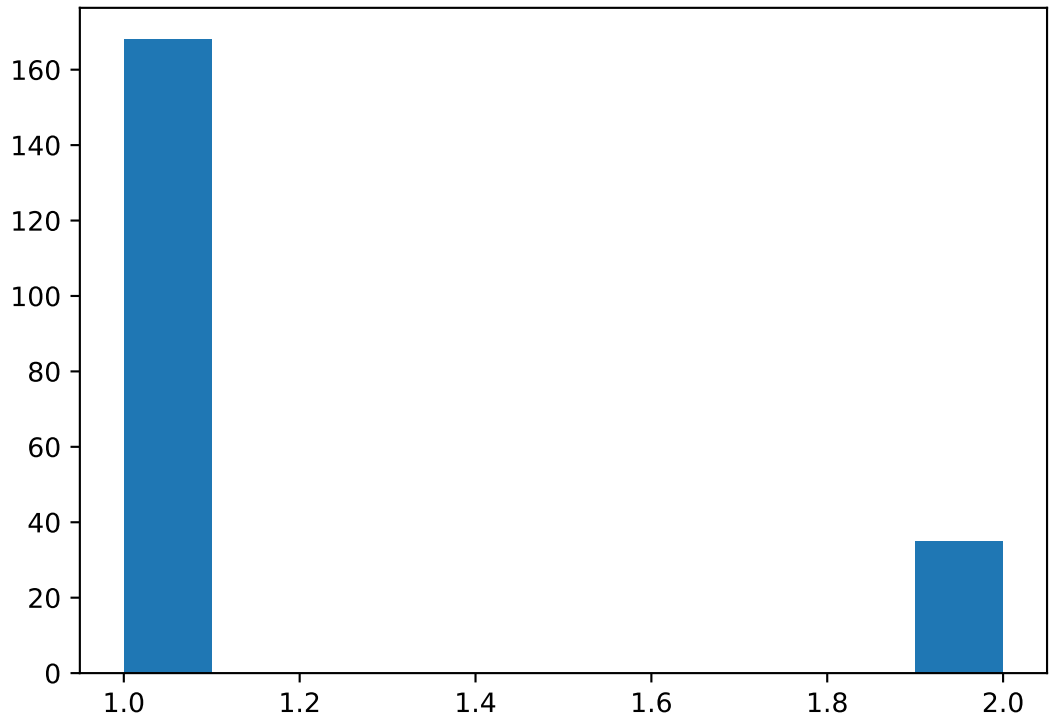
для начала подключим необходимые библиотеки...

lifelines — содержит необходимые нам методы для исследования вероятностей и времени жизни.

```
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from lifelines import KaplanMeierFitter
from lifelines import NelsonAalenFitter
# считываем данные
data = pd.read_csv("cgd.csv")
head = data.head()
```

	Unnamed: 0	id	center	random	treat	sex	age	...	steroids	propylac	hos.cat	tstart	enum	tstop	status
0	1	1	Scripps Institute	1989-06-07	rIFN-g	2	12	...	0	0	US:other	0	1	219	1
1	2	1	Scripps Institute	1989-06-07	rIFN-g	2	12	...	0	0	US:other	219	2	373	1
2	3	1	Scripps Institute	1989-06-07	rIFN-g	2	12	...	0	0	US:other	373	3	414	0
3	4	2	Scripps Institute	1989-06-07	placebo	1	15	...	0	1	US:other	0	1	8	1
4	5	2	Scripps Institute	1989-06-07	placebo	1	15	...	0	1	US:other	8	2	26	1

```
data.loc[data.sex == "male", "sex"] = 1
data.loc[data.sex == "female", "sex"] = 2
plt.hist(data["sex"]) #гистограмма полов
plt.show()
```



2.2 Применяем *Оценку Каплана — Мейера*

```
kmf = KaplanMeierFitter()
# в нашем случае "status" === "dead"
data.loc[:, "time"] = data.loc[:, "tstop"] - data.loc[:, "tstart"] # time=tstop-tstart
kmf.fit(durations = data["time"], event_observed = data["status"])
```

```
## <lifelines.KaplanMeierFitter:"KM_estimate", fitted with 203 total observations, 127 right-
censored observations>
```

2.2.1 Сделаем таблицу событий

Нам это нужно, чтобы отделить цензурированные данные, получить необходимые временные данные для применения методов оценки.

```
print(kmf.event_table)
```

```
##            removed  observed  censored  entrance  at_risk
## event_at
## 0.0              0         0         0       203      203
## 2.0              1         1         0         0      203
## 4.0              3         2         1         0      202
## 5.0              1         1         0         0      199
## 6.0              1         1         0         0      198
## ...            ...       ...       ...       ...      ...
## 371.0            1         0         1         0        7
## 373.0            2         1         1         0        6
## 376.0            1         0         1         0        4
## 382.0            1         0         1         0        3
## 388.0            2         0         2         0        2
##
## [154 rows x 5 columns]
```

где

- *event_at* — хранит значение временной шкалы для нашего набора данных. т. е. когда пациент наблюдался в нашем эксперименте или когда был проведен эксперимент, хранит значение дней выживания для субъектов.
- *at_risk* — хранит количество текущих пациентов, находящихся под наблюдением.

$$at\_risk = currentpatientsat\_risk + entrance - removed$$

- *entrance* — хранит значение новопришедших пациентов. Т. е. во время проведения эксперимента появлялись новые больные.
- *censored* — если человек все еще жив по окончании эксперимента, то мы добавляем его в эту категорию.
- *observed* — содержит количество умерших пациентов во время эксперимента.
- *removed* — содержит количество пациентов, которые “выпадают” из эксперимента $removed = observed + censored$

2.2.2 Найдем вероятность выживания для каждого момента времени и вероятность с доверительным интервалом

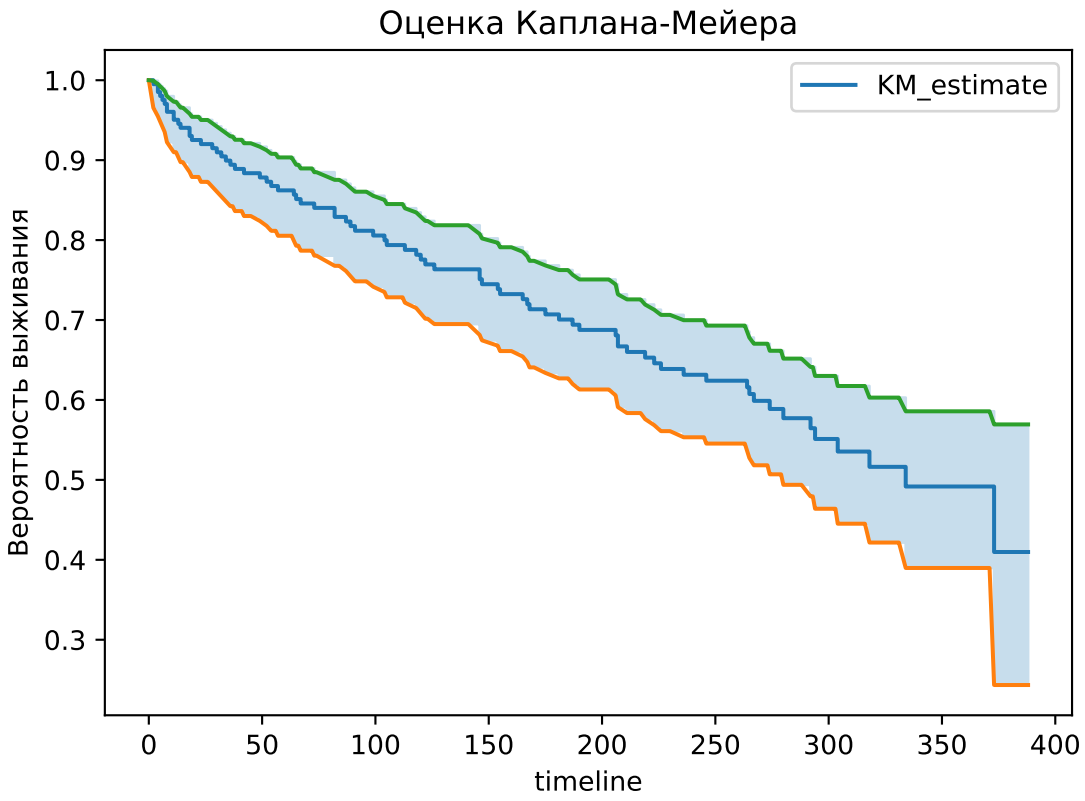
Для начала найдем вероятность выживания за время t
(см. раздел 1.2.1)
Не ограничивая общности, $\forall t$: Пусть $t = 6 \Rightarrow$

```
# Вероятность выживания после 6 дней
e0 = kmf.event_table.iloc[0, :]
e2 = kmf.event_table.iloc[1, :]
e4 = kmf.event_table.iloc[2, :]
e6 = kmf.event_table.iloc[3, :]
s0 = (e0.at_risk - e0.observed)/e0.at_risk
s2 = (e2.at_risk - e2.observed)/e2.at_risk
s4 = (e4.at_risk - e4.observed)/e4.at_risk
s6 = (e6.at_risk - e6.observed)/e6.at_risk
s6 = s0 * s2 * s4 * s6
print(s6)
```

```
## 0.9802708121890239
```

Найдем вероятность выживания $\forall t$:

```
kmf.survival_function_
plt.title("Оценка Каплана-Мейера")
plt.ylabel("Вероятность выживания")
kmf.plot()
csf = kmf.confidence_interval_survival_function_
plt.plot(csf["KM_estimate_lower_0.95"], label="lower")
plt.plot(csf["KM_estimate_upper_0.95"], label="upper")
plt.show()
```



По графику видно, что с течением времени вероятность выживания уменьшается.

2.2.3 Найдем медиану времени выживания

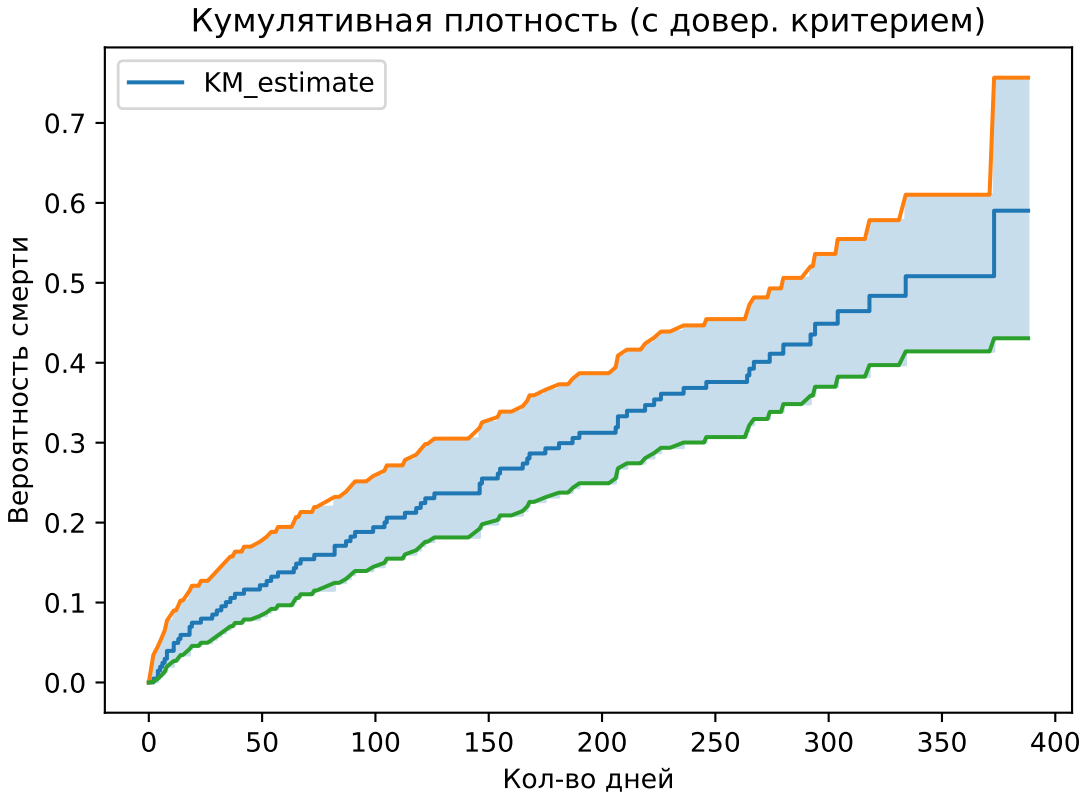
```
print("Медиана времени выживания", kmf.median_survival_time_)
```

```
## Медиана времени выживания 334.0
```

2.2.4 Найдем вероятность смерти для $\forall t$

Сделаем график кумулятивной функции плотности и кумулятивной плотности с доверительным критерием

```
kmf.plot_cumulative_density()
ccf = kmf.confidence_interval_cumulative_density_
plt.plot(ccf["KM_estimate_lower_0.95"], label="lower")
plt.plot(ccf["KM_estimate_upper_0.95"], label="upper")
plt.title("Кумулятивная плотность (с довер. критерием)")
plt.xlabel("Кол-во дней")
plt.ylabel("Вероятность смерти")
plt.show()
```



Видим полностью обратный график к вероятности выживания, что неудивительно, ведь кумул. ф-я плотности:

$$F(t) = 1 - S(t)$$

2.3 Применяем *Оценку Нельсона — Аалена*

```
naf = NelsonAalenFitter()
naf.fit(durations = data["time"], event_observed = data["status"])
```

```
## <lifelines.NelsonAalenFitter:"NA_estimate", fitted with 203 total observations, 127 right-
censored observations>
```

2.3.1 Найдем риск для каждого момента времени и риск с доверительным интервалом

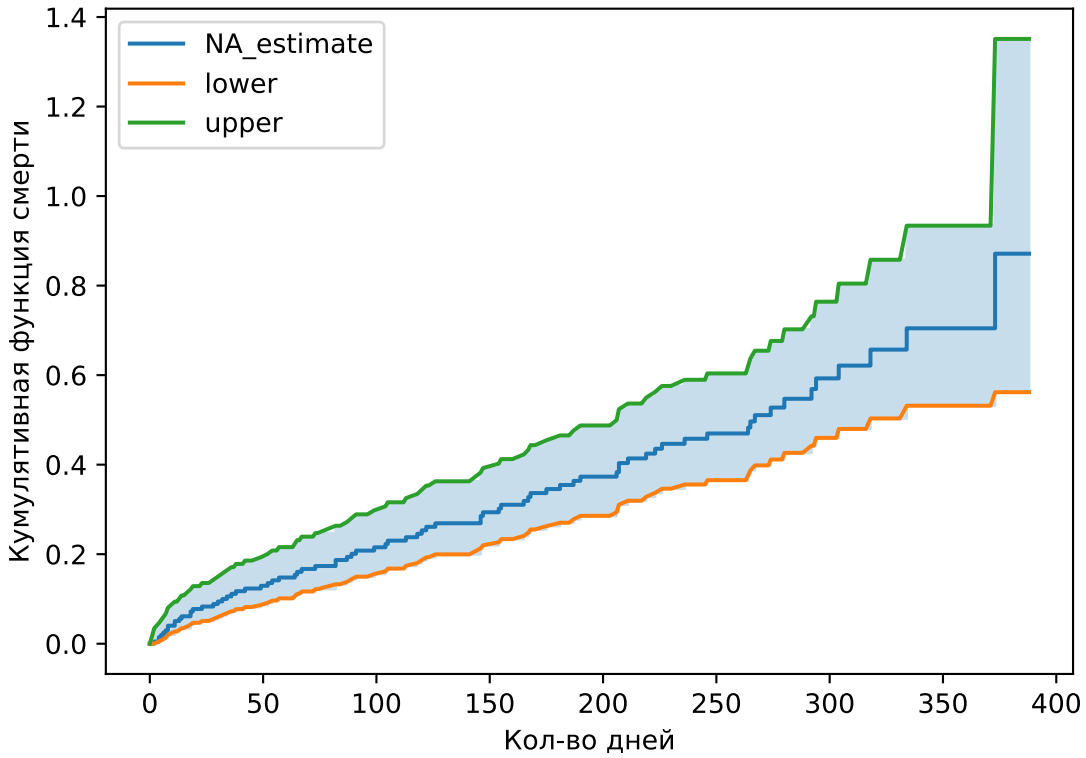
По нашей таблице событий *(см. раздел 2.2.1)* мы считаем функцию риска *(см. раздел 1.2.2)*

Также можем предсказать значение функции риска для $\forall t$

```
print("300 дней: ", naf.predict(300))
```

```
## 300 дней:  0.5927191310947535
```

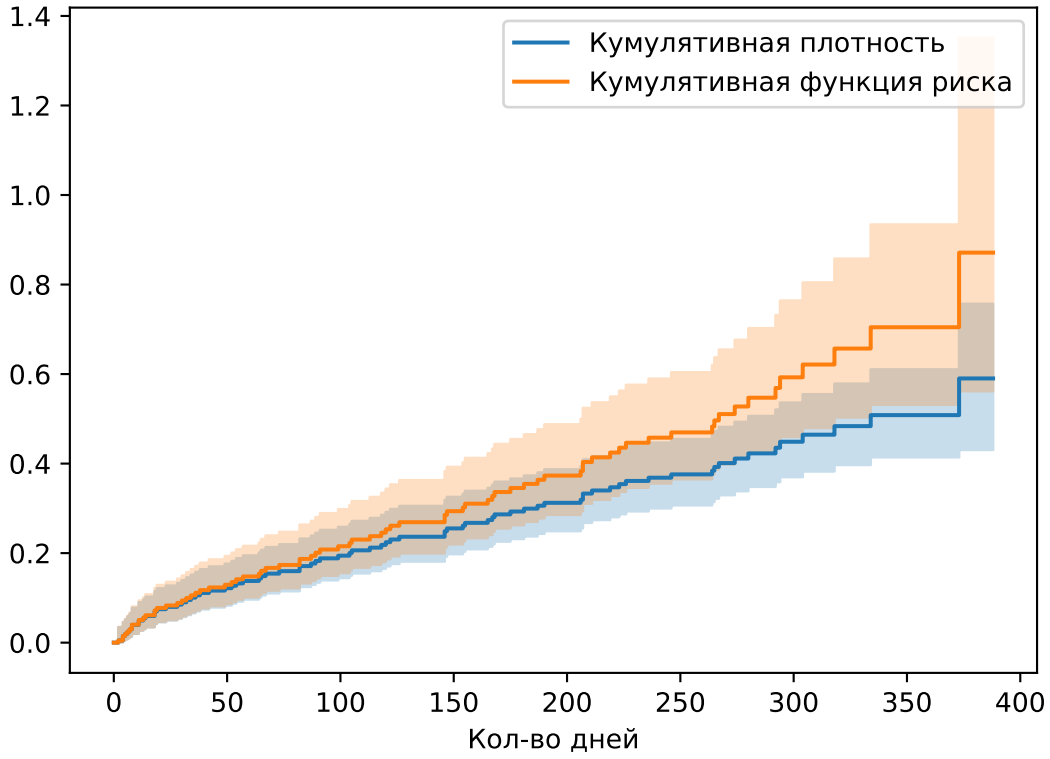
```
naf.plot_cumulative_hazard()
ci = naf.confidence_interval_
plt.plot(ci["NA_estimate_lower_0.95"], label="lower")
plt.plot(ci["NA_estimate_upper_0.95"], label="upper")
plt.xlabel("Кол-во дней")
plt.ylabel("Кумулятивная функция смерти")
plt.legend()
```



Другими словами, функция риска измеряет *общую сумму риска*, накопленного к моменту времени t

2.3.2 Сравним кумулятивную функцию риска и кумулятивную плотность *(вероятность смерти)*:

```
kmf.plot_cumulative_density(label="Кумулятивная плотность")
naf.plot_cumulative_hazard(label="Кумулятивная функция риска")
plt.xlabel("Кол-во дней")
plt.show()
```



2.4 Анализ выживания для групп

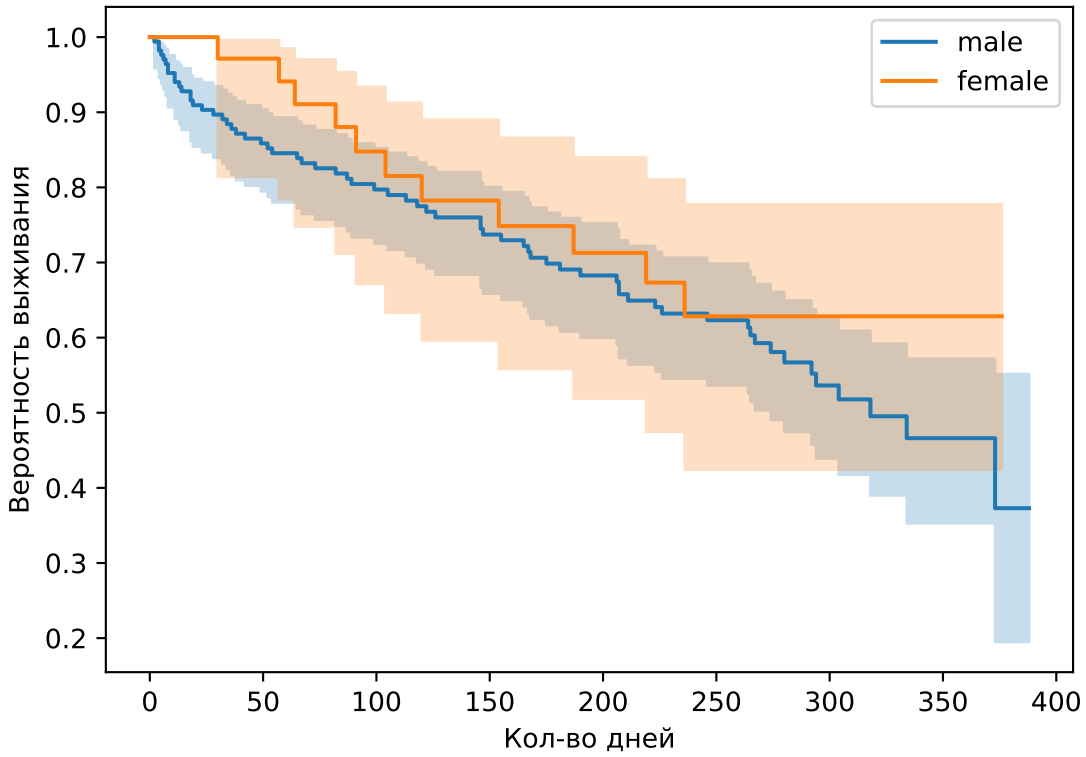
Сначала сравним выживаемость мужчин и женщин:

```
kmfm = KaplanMeierFitter() # мужчины
kmff = KaplanMeierFitter() # женщины

data.loc[data.sex == "male", "sex"] = 1
data.loc[data.sex == "female", "sex"] = 2

male = data.query("sex == 1")
female = data.query("sex == 2")
```

```
kmfm.fit(durations=male["time"], event_observed=male["status"], label="male")
kmff.fit(durations=female["time"], event_observed=female["status"], label="female")

# сделаем таблицы событий отдельно для м. и ж.
kmfm.event_table
kmff.event_table
print(kmfm.event_table.head())
print(kmff.event_table.head())
```

2.4.1 Найдем вероятность выживания среди мужчин и женщин

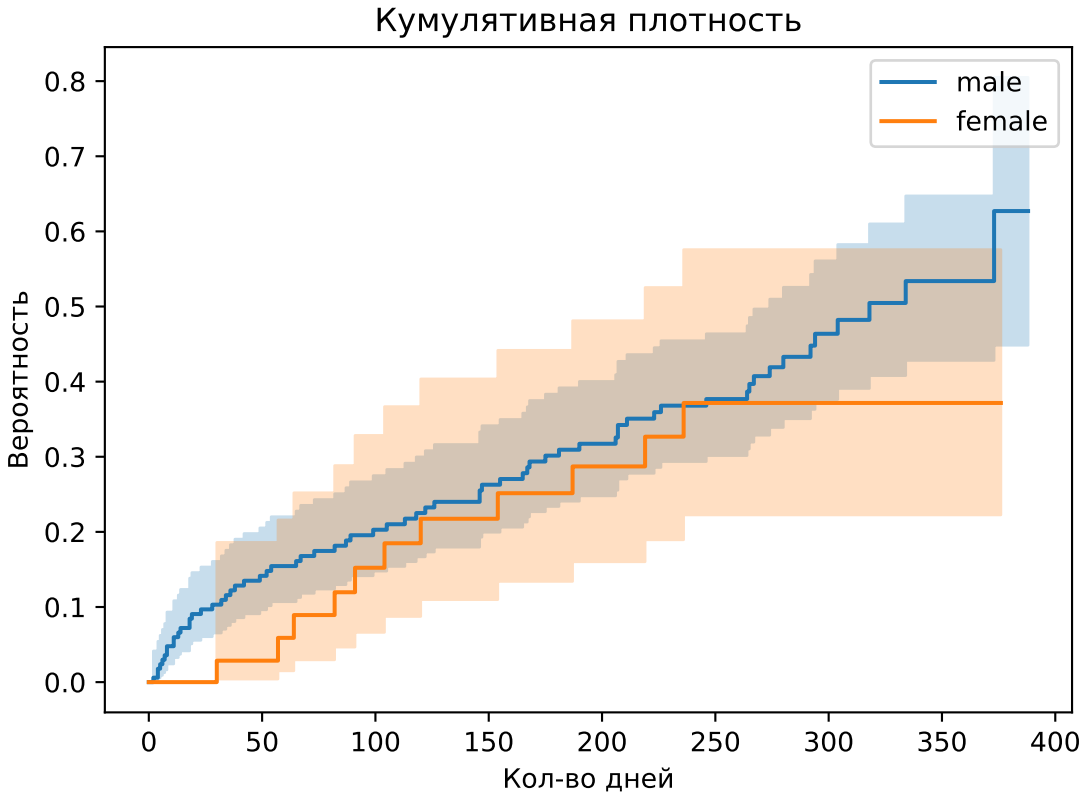
```
kmfm.survival_function_
kmff.survival_function_
kmfm.plot()
kmff.plot()
plt.xlabel("Кол-во дней")
plt.ylabel("Вероятность выживания")
plt.show()
```



Несложно заметить, что вероятность выживания женщин выше, чем у мужчин. Однако такие выводы не совсем точны, т.к. мужчин много больше, чем женщин. Но до дня ~250 все равно вероятность у женщин выше.

Получается, что кумулятивная плотность будет ниже у женщин

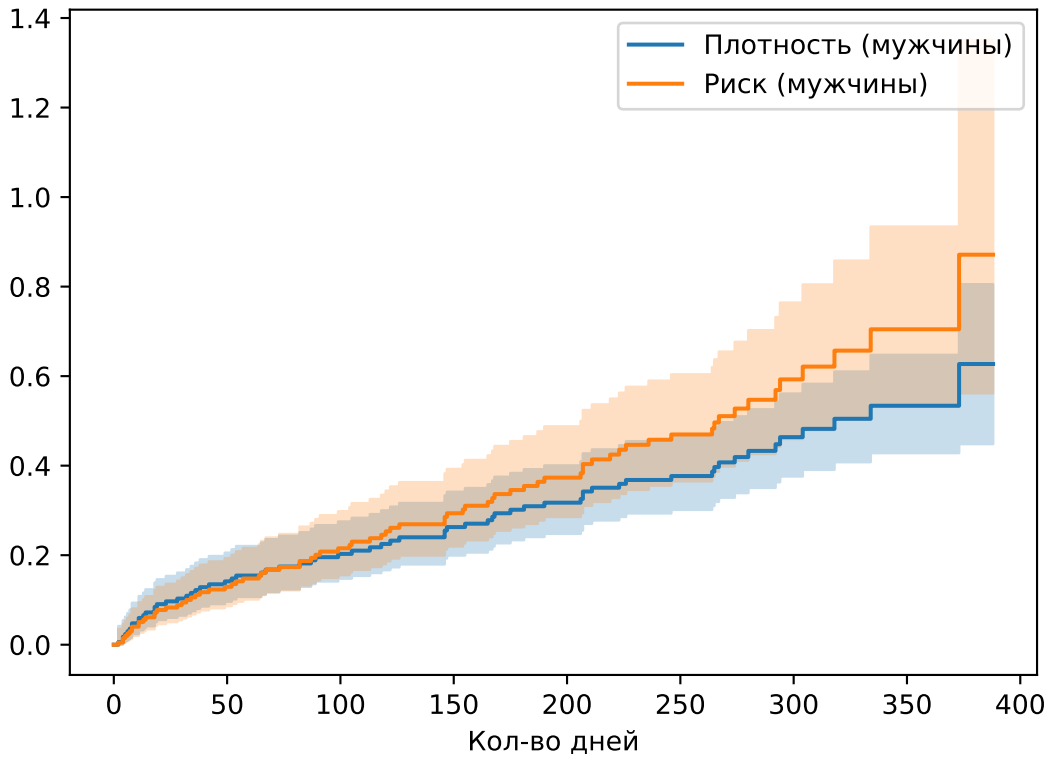
```
kmfm.plot_cumulative_density()
kmff.plot_cumulative_density()
plt.title("Кумулятивная плотность")
plt.xlabel("Кол-во дней")
plt.ylabel("Вероятность")
plt.show()
```



2.4.2 Сравним кумулятивную плотность выживания с кумулятивной функцией риска

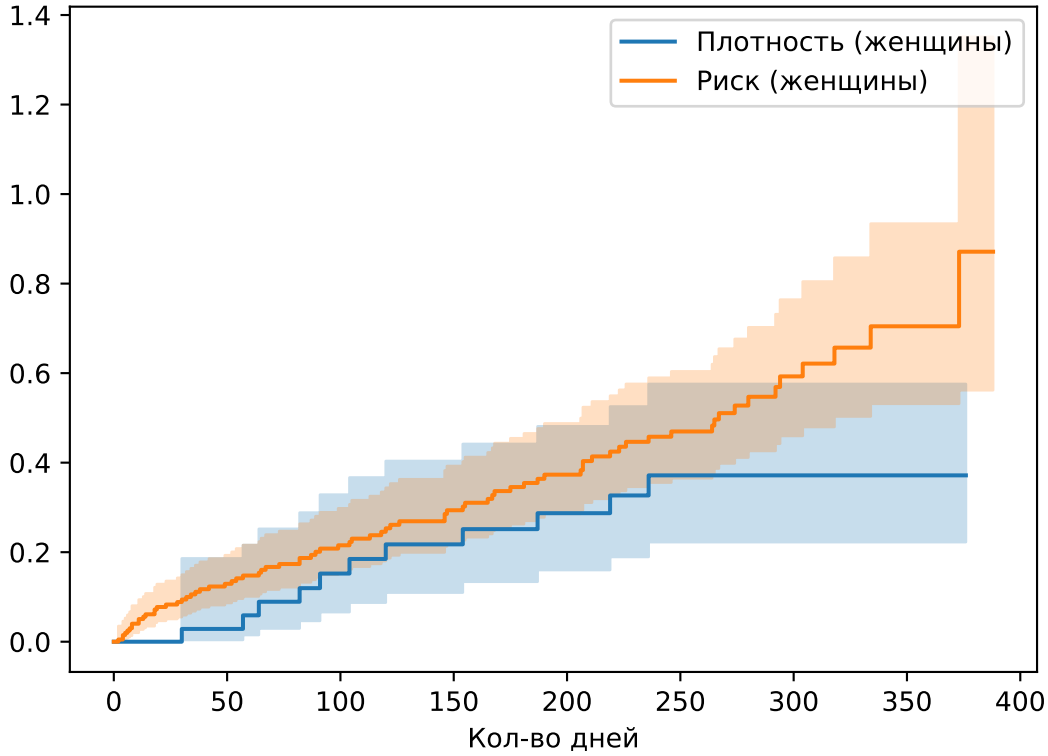
мужчины:

```
nafm = NelsonAalenFitter()
nafm.fit(durations = data["time"], event_observed = data["status"])
kmfm.plot_cumulative_density(label="Плотность (мужчины)")
nafm.plot_cumulative_hazard(label="Риск (мужчины)")
plt.xlabel("Кол-во дней")
plt.show()
```



женщины:

```
naff = NelsonAalenFitter()
naff.fit(durations = data["time"], event_observed = data["status"])
kmff.plot_cumulative_density(label="Плотность (женщины)")
naff.plot_cumulative_hazard(label="Риск (женщины)")
plt.xlabel("Кол-во дней")
plt.show()
```



$\Rightarrow$ с течением времени риск увеличивается.

3 Итог

Проанализировав выживаемость после заболевания CGD, можно сказать, что примерно за 1 год выроятность выживания становится равной 0. $\Rightarrow$ чем больше времени проходит, тем больше смертельный риск.

Анализ показал, что на нашей выборке у женщин немного больше шансов на выживание, нежели у мужчин. Анализировать действие лечебных препаратов, которые давали пациентам, не стал, т.к. это исключительно профилактическое-консервативное лечение, на пациентов с данным диагнозом практически не влияет.