УДК 519.21

В. П. Марценюк, І. Є. Андрущак, І. С. Гвоздецька, Н. Я. Климук

Математичні моделі в системі підтримки прийняття рішень страхового забезпечення лікування онкологічних захворювань: підхід на основі динаміки Гомперца

(Представлено академіком НАН України І. М. Коваленком)

Запропоновано математичні моделі для системи підтримки прийняття рішень у страховому забезпеченні лікування онкологічних захворювань. Моделі включають як опис процесу росту онкологічного утворення, так і багатостадійні ймовірнісні моделі з метою страхування.

Сучасний стан охорони здоров'я тісно пов'язаний з орієнтацією на доказову медицину, головними напрямами якої є: стандартизація охорони здоров'я та медичних досліджень, активне використання систем підтримки рішень в медичних наукових дослідженнях, розробка клінічних довідкових систем.

Подоланню суперечностей між обсягом медичної інформації і можливістю її повноцінного аналізу буде сприяти використання в медицині інформаційних систем, що спираються на методи моделювання, системного аналізу та теорії прийняття рішень.

При цьому основою для декомпозиції в алгоритмах системного аналізу в медицині є змістовна модель захворювання. Поняття захворювання розуміємо як інтеграцію патологічних процесів, що характеризується обмеженням захисно-пристосувальних явищ та зниженням працездатності людини [1]. Звідси визначальним в аналізі захворювання має бути вивчення патологічного процесу. До того ж при використанні моделей захворювань в клінічній практиці необхідно враховувати такі процеси, як фармакокінетика та фармакодинаміка лікарського препарату.

З іншого боку, системно-аналітичне обгрунтування застосування схем та методик лікування повинно спиратися на адекватні фінансові моделі, такі як медичне страхування з розрахунком тривалості перебування пацієнта на стадії захворювання, вартості лікування, визначенням основних показників полісу медичного страхування.

Наведена вище проблематика спонукає до розробки інформаційно-аналітичної системи підтримки прийняття рішень, націленої на розв'язання задач вибору оптимальних схем лікування на основі інтеграції моделей патологічного процесу та медичного страхування. Критеріями якості в таких моделях є як характеристики патологічного процесу, показники токсичності лікування, так і основні параметри медичного страхового полісу.

Аналіз програмного забезпечення даної проблеми. Аналізуючи існуюче програмне забезпечення системних медичних досліджень [2], наобхідно вказати на відсутність програмних продуктів, які б інтегрували математичні моделі патологічних процесів з урахуванням фармакокінетики та моделі медичного страхування. Створення таких продуктів приводить до необхідної розробки ефективних математичних моделей та методів.

Основні твердження. Одним з найскладніших патологічних процесів є процес росту патологічного утворення. В роботі [3] для опису пухлинного росту запропоновано використовувати динаміку Гомперца. Тому в даній роботі як базова модель пропонується модель протипухлинного імунітету з урахуванням впливу пошкодженого органу-мішені на імунну відповідь. До того ж практичні задачі, пов'язані з радіотерапевтичним та радіохірургічним (гаманіж, киберніж) лікуванням вимагають розгляду імпульсних впливів в таких моделях. Отже, для патологічного процесу застосовується модель

$$
\begin{aligned}
&\frac{dL(t)}{dt} = \alpha_L L(t) \ln \frac{\theta_L}{L(t)} - \gamma_L F(t) L(t),\\
&\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m)\alpha L(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_C(C(t) - C_0),\\
&\frac{dF(t)}{dt} = b_f C(t) - (\mu_f + \eta\gamma_L L(t))F(t),\\
&\frac{dm(t)}{dt} = \sigma L(t) - \mu_m m(t), \qquad t \neq nT, \qquad n \in N,\\
&\left.\begin{aligned}
&\Delta L(t) = -pL(t) \qquad (0 < p < 1),\\
&\Delta C(t) = \Delta F(t) = 0,\\
&\Delta m(t) = -pm(t)
\end{aligned}\right\} \qquad t = nT, \qquad n \in N
\end{aligned}
\tag{1}
$$

з початковими умовами

$$
\begin{aligned}
&(\phi_1(s), \phi_2(s), \phi_3(s), \phi_4(s)) \in C_+ = C([-\tau, 0], R_+^4),\\
&\phi_i(0) > 0 \qquad (i = \overline{1,3}).
\end{aligned}
\tag{2}
$$

Система (1) розглядається в біологічно значущій області

$$D = \{(L, C, F, m) \mid L, C, F, m \geqslant 0\}.$$

Значення змінних та коефіцієнтів моделі описані в роботі [1].

Відзначимо, що імпульсні диференціальні рівняння в загальному вигляді можуть не мати жодного розв'язку, навіть коли відповідні диференціальні рівняння є досить гладкими. Тому в роботі [4] запропоновано оцінки розв'язків системи (1), (2) в термінах параметрів моделі в явному вигляді.

Модель (1), (2) може бути використана для опису патологічного процесу пухлинного росту та для вибору схем лікування в задачах оптимального керування. В той же час задачі медичного страхування у випадку онкологічних захворювань вимагають поряд з (1), (2) розгляду моделей для визначення основних показників страхового полісу — виживаність пацієнта, розмір страхових премій, розрахунок вартості лікування тощо. Це вимагає розгляду ймовірнісних моделей багатостадійних захворювань, у яких параметри розподілів показників пухлинного росту випливають з моделі (1), (2).

У роботі [5] запропоновано багатостадійну модель онкологічного захворювання як компартментний процес, для якого відомі закони розподілу часу перебування пацієнта на кожній із стадій. Так чотиристадійна модель захворювання має вигляд, наведений на рис. 1. Тут V_i, $i = \overline{0,2}$, — час перебування пацієнта на стадії i, $i = \overline{0,2}$, до моменту переходу на стадію $i+1$, $i = \overline{0,2}$; U_i — час перебування пацієнта на стадії i, $i = \overline{0,2}$, до настання смерті, тобто переходу на стадію 3 (для коректності вважаємо, що $V_2 = U_2$).

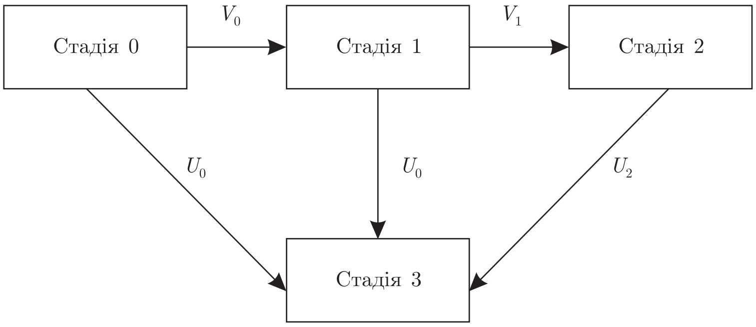

Рис. 1. Компартментна модель чотиристадійного захворювання

Щоб отримати перехідні ймовірності та розрахунок ряду страхових функцій, вводяться такі випадкові величини:

$$H_i = \min(U_i, V_i), \qquad i = \overline{0,2},$$

$$W_i = U_i - V_i, \qquad i = \overline{0,2},$$

$$Y_{ij} = \sum_{k-1}^{j} H_k, \qquad i \leqslant j = \overline{0,2}.$$

Основний результат роботи стверджує

Теорема 1. *Перехідні ймовірності* $q_{ij}(t)$, $i \leqslant j = \overline{0,2}$, *можуть бути розраховані згідно з співвідношеннями*

$$q_{ij}(t) = P\left\{S(t) = \frac{j}{S(0) = i}\right\} = P\{W_k > 0,\ k = \overline{i, j-1}\} \times \\ \times \Big(P\big\{Y_{ij} > t/W_k > 0,\ k = \overline{i, j-1}\big\} - P\big\{Y_{ij-1} > t/W_k > 0,\ k = \overline{i, j-1}\big\}\Big). \tag{3}$$

Припустимо далі експоненціальний розподіл величин U_i та V_i, $i = \overline{0,2}$, а саме:

$$U_i \sim \exp(\theta), \qquad i = \overline{0,2}, \qquad V_i \sim \exp(\lambda_i), \qquad i = 0, 1. \tag{4}$$

Теорема 2. *У випадку припущення* (4) *щодо характеру розподілу величин* U_i *та* V_i, $i = \overline{0,2}$, *перехідні ймовірності* $q_{ij}(t)$, $i \leqslant j = \overline{0,2}$, *можуть бути розраховані таким чином:*

$$q_{00}(t) = e^{-(\theta_0+\lambda_0)t}, \qquad t > 0,$$

$$q_{01}(t) = \frac{\lambda_0}{\theta_0+\lambda_0}\left(\frac{\theta_0+\lambda_0}{\theta_1+\lambda_1-\theta_0-\lambda_0}e^{-(\theta_1+\lambda_1)t} - e^{-(\theta_0+\lambda_0)t}\right), \qquad t > 0,$$

$$q_{02}(t) = \frac{\lambda_0\lambda_1}{(\theta_0+\lambda_0)(\theta_1+\lambda_1)} \times \\ \times \left(\frac{(\theta_0+\lambda_0)(\theta_1+\lambda_1)e^{-\theta_2 t}}{(\theta_1+\lambda_1-\theta_0-\lambda_0)(\theta_2-\theta_1-\lambda_1)\theta_2} - \frac{(\theta_0+\lambda_0)}{(\theta_1+\lambda_1-\theta_0-\lambda_0)}e^{-(\theta_1+\lambda_1)t}\right), \qquad t > 0,$$

$$q_{03}(t) = 1 - q_{00}(t) - q_{01}(t) - q_{02}(t), \qquad t > 0,$$

$$q_{11}(t) = e^{-(\theta_1+\lambda_1)t}, \qquad t > 0,$$

$$q_{12}(t) = \frac{\lambda_1}{\theta_1+\lambda_1}\left(\frac{\theta_1+\lambda_1}{\theta_2-\theta_1-\lambda_1}e^{-\theta_2 t} - e^{-(\theta_1+\lambda_1)t}\right), \qquad t > 0,$$

$$q_{13}(t) = 1 - q_{11}(t) - q_{12}(t), \qquad t > 0,$$

$$q_{22}(t) = e^{-(\theta_2+\lambda_2)t}, \qquad t > 0,$$

$$q_{23}(t) = 1 - e^{-(\theta_2+\lambda_2)t}, \qquad t > 0.$$

Відзначимо, що припущення (4) щодо експоненціального розподілу величин U_i та V_i, $i = \overline{0,2}$, хоча й дає явний вигляд формул для обчислення перехідних ймовірностей і може бути застосоване в багатьох випадках, та все ж не зовсім відповідає пухлинному росту, який, як підтверджено експериментально [3], відповідає динаміці Гомперца. Даному закону розподілу підлягають і виживаність онкохворих, а також час їх перебування на стадіях захворювання. Тому далі також розглядаємо випадок, коли величини U_i, V_i, $i = \overline{0,2}$, мають розподіл Гомперца, тобто $U_i \sim G(\mu_i, \eta_i)$, $V_i \sim G(\alpha_i, \beta_i)$, $i = \overline{0,2}$. При цьому використовується переозначення параметрів розподілу Гомперца, відповідно до якого

$$F_{U_i}(t) = 1 - \exp\bigl[-e^{(t-\mu_i)/\eta_i}\bigr],$$

$$F_{V_i}(t) = 1 - \exp\bigl[-e^{(t-\alpha_i)/\beta_i}\bigr], \qquad i = \overline{0,2}.$$

У подальшому розглядатимемо лише випадок, коли $\eta_i = \beta_i$, $i = \overline{0,2}$.

Теорема 3. *Нехай $U \sim G(\mu,\eta)$ і $V \sim G(\alpha,\beta)$ — випадкові величини, розподілені відповідно до розподілу Гомперца, причому $\eta = \beta$. Тоді різниця $W = U - V$ розподілена за законом розподілу із щільністю*

$$f_{U-V}(t) = \frac{\eta e^{-(t+\mu+\alpha)/\eta}}{\bigl(e^{-\mu/\eta} + e^{-(t+\alpha)/\eta}\bigr)^2}. \tag{5}$$

При розрахунку загального часу перебування на стадіях захворювання в даному випадку ми неодмінно прийдемо до спеціальних функцій. Як приклад — результат, отриманий у випадку моделі при відсутності смертності на проміжних стадіях захворювання.

Теорема 4. *Нехай V_0 — розподілена відповідно $G(\mu,\eta)$, а V_1 — відповідно, $G(0,\eta)$-незалежні випадкові величини. Тут μ, $\eta > 0$.*

Тоді випадкова величина $Y = V_0 + V_1$ має функцію розподілу

$$F_Y(t) = 1 - 2\sqrt{Z}K_1\bigl(2\sqrt{Z}\bigr), \tag{6}$$

де $Z = e^{(t-\mu)/\eta}$, а $K_1(\cdot)$ — модифікована функція Бесселя другого роду.

Далі наведемо порядок обчислення в моделі страхових функцій, пов'язаних із рівнем премій, очікуваних виплат і тривалістю життя. Більш детально такі страхові функції описані в роботі [6].

Виплати і премії переважно описуються в термінах грошових одиниць (наприклад \$1). Майбутня виплата в \$1 для особи, яка пережила t одиниць часу, зараз становить $\$e^{-\delta t}$, де δ — сила зацікавленості. Цей \$1 буде виплачено лише якщо особа виживе і буде на стадії j

в момент t. Позначимо $\overline{E}_i(t)$ поточну очікувану вартість для особи, яка зараз знаходиться на стадії i. Тоді $\overline{E}_i(t) = \sum\limits_{j=i}^{2}$ (поточна вартість \$1) $q_{ij}(t)$. Звідси загальна разова премія для t-річного страхування для особи на стадії i в момент видачі страхового полісу становить:

$$\overline{E}_i(t) = \sum_{j=i}^{2} e^{-\delta t} q_{ij}(t).$$

Страховий поліс з неперервним ануїтетом на t років для особи, яка знаходиться на стадії i, має вартість:

$$\overline{a}_i(t) = \sum_{j=i}^{2} \int_0^t e^{-\delta s} q_{ij}(s)\, ds.$$

Це можна переписати як

$$\overline{a}_i(t) = \sum_{j=i}^{2} \int_0^t Q^*_{ij}(t), \qquad \text{де} \qquad Q^*_{ij}(t) = \int_0^t e^{-\delta s} q_{ij}(s)\, ds, \qquad i \leqslant j \leqslant 2.$$

Загальна разова премія для такого страхового полісу з неперервним t-річним ануїтетом може бути розрахована так:

$$\overline{A}_i(t) = \sum_{j=i}^{2} \int_0^t \theta'_j \int_0^t e^{-\delta s} q_{ij}(s)\, ds = \sum_{j=i}^{2} \theta'_j Q'_{ij}(t),$$

де θ'_j — параметр смертності для особи на стадії j, тобто $\theta'_j = \theta_j$.

І, нарешті, отримуємо загальну неперервно сплачувану премію за одиницю часу для t-річного страхового полісу з неперервним ануїтетом для особи, що перебуває на стадії i в момент видачі полісу:

$$\overline{P}_i(t) = \frac{\overline{A}_i(t)}{\overline{a}_i(t)}.$$

Очікувана тривалість життя для особи на стадії i становить

$$e_i = \sum_{j=i}^{2} \theta'_j \int_0^\infty t q_{ij}(t)\, dt = \sum_{j=i}^{2} \theta_j \int_0^\infty t q_{ij}(t)\, dt = \sum_{j=i}^{2} \theta_j Q_{ij},$$

де $Q_{ij} = \int\limits_0^\infty t q_{ij}(t)\, dt$.

Очевидно, що параметри страхового полісу повинні випливати з вартості медичних послуг, які будуть надаватися. Так вартість t-річного полісу з неперервним ануїтетом $\overline{a}_i(t)$ має відповідати очікуваній вартості медичних послуг для особи, яка знаходиться в даний час на стадії i з урахуванням вартості \$1 в майбутньому. Наприклад, вартість медичних послуг для особи, яка зараз знаходиться на стадії $i = 0, 1$, яка впродовж часу $(0, t)$ переходить на завершальну стадію 2, може бути обчислена як

$$H(t,i) = \int_0^t (c_{1i} + c_{2i}e^{h_i s})e^{-\delta s} q_{i2}(s)\, ds,$$

де c_{1s}, c_{2s}, h_1 — додатні сталі. Тут c_{1i} — деяка фіксована вартість медичних послуг для стадії i (наприклад, вартість основного лікування); $c_2 e^{h_i s}$ $(0 < s < t)$ — змінна вартість лікування, яка визначається початковою стадією i та часом s.

1. *Патологическая* физиология / Под ред. А. Д. Адо и Л. М. Ишимовой. – Москва, 1980. – 535 с.
2. *Андрущак І. Є.* Програмне забезпечення фармакокінетичних системних досліджень // Медична інформатика та інженерія. – 2009. – № 3. – С. 76–82.
3. *Laird A. K.* Dynamics of tumor growth // Br J. of Cancer. – 1964. – **18**. – P. 490–502.
4. *Марценюк В. П., Андрущак И. Е., Гвоздецкая И. С.* Построение оценок решений в модели противоопухолевого иммунитета с импульсными возмущениями // Кибернетика и системный анализ. – 2012. – № 2. – С. 50–54.
5. *Марценюк В. П., Климук Н. Я.* Модель багатостадійного захворювання для задач медичного страхування // Штучний інтелект. – 2012. – № 1. – С. 40–46.
6. *Bowers N. L., Yerber H. U., Hickmen J. C. et al.* Actuarial mathematics. – Schaumbury: The Society of Actuaries, 1997. — 753 p.

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Надійшло до редакції 29.03.2012

В. П. Марценюк, И. Е. Андрущак, И. С. Гвоздецкая, Н. Я. Климук

Математические модели в системе поддержки принятия решений страхового обеспечения лечения онкологических заболеваний: подход на основе динамики Гомперца

Предложены математические модели для системы поддержки принятия решений в страховом обеспечении лечения онкологических заболеваний. Модели включают как описание процесса роста онкологического образования, так и многостадийные вероятностные модели с целью страхования.

V. P. Martsenyuk, I. E. Andrushchak, I. S. Gvozdetska, N. Y. Klymuk

Mathematical models in a system of the support of decisions for the oncological treatment ensurance: an approach based on the Homperzian dynamics

We have proposed models for a decision supporting system in the oncological diseases' treatment insurance. The models describe the growth of oncological formations and include multistage probability models aimed at the insurance.