

О теоретико-возможностных методах анализа эффективности лечения

В. А. Газарян, Т. В. Матвеева,
Ю. Г. Чехонина, А. К. Шаховская

В [1] показано, что для решения многих задач медицинской диагностики естественно применение не вероятностной, а возможностной модели анализа и интерпретации данных [2]. Построена возможностная модель симптомов заболевания, возможностная модель постановки медицинского диагноза. Целью данной работы является разработка возможностных методов анализа эффективности лечения на примере лечения пациентов, страдающих хроническим панкреатитом, в частности, — метода оценивания эффекта, производимого тем или иным препаратом на состояние и на биохимические показатели крови таких пациентов.

Ключевые слова: теория возможностей, проверка статистических гипотез, t -критерий, эффективность лечения, хронический панкреатит.

Введение

При моделировании медицинских объектов исследователям приходится на практике сталкиваться с нечёткостью их описания, которая связана со случайностью и неточностью данных, вызванными изменчивостью во времени, неформализованным и во многих случаях субъективным характером симптомов заболевания. Возникающие в связи с этим проблемы традиционно решаются в рамках вероятностных методов моделирования медицинских объектов. Основная идея, заложенная в этих методах, опирается на представление о том, что

анализ частоты встречаемости симптомов позволяет выделить признаки, характерные для того или иного заболевания. Однако, при отсутствии статистической устойчивости, не позволяющей охарактеризовать вероятность симптома его частотой, нечётком описании характеристик самочувствия больного и ограниченном размере обучающей выборки, возникают принципиальные проблемы при эмпирическом построении стохастических моделей медицинских объектов.

Ввиду неэффективности вероятностных методов при моделировании сложных медицинских объектов, для создания автоматизированных диагностических систем естественно обратиться к невероятностным моделям случайности, нечёткости и неопределённости. В теории возможностей, разработанной в [3], показано, что в то время как вероятностную модель стохастического объекта, непредсказуемо эволюционирующего во времени, эмпирически построить невозможно, его возможностная модель при достаточно слабых ограничениях на характер эволюции вероятностной модели может быть восстановлена, причём точно и на основании почти наверняка конечного числа наблюдений. Если к этому добавить, что возможностная модель и нестохастического объекта может быть построена эмпирически на основе заключений врачей, то предпочтительность возможностного моделирования постановки диагноза, в которой используются как «чёткие» данные, полученные в результате применения современных медицинских технологий, так и неформализованные данные, отражающие субъективную самооценку, интуицию и опыт врача, становится очевидной.

1. Возможностный метод оценивания величины влияния лечения на состояние пациента

Больные, страдающие хроническим панкреатитом (ХП), вынуждены ограничивать рацион питания в связи с наличием болевого абдоминального синдрома и усилением болей после приема пищи, содержащей традиционные растительные и животные жиры. Это явление связано с нарушением внешнесекреторной деятельности под-

желудочной железы, снижением усвояемости пищи, что нередко сопровождается ускоренной моторикой и метеоризмом. В результате ухудшения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, заболевание осложняется дефицитом массы тела и развитием белково-энергетической недостаточности (БЭН) [4].

Однако, наряду с белками и углеводами, жиры играют важную роль в питании человека и выполняют в организме целый ряд функций, самыми существенными из которых являются энергетическая и пластическая. Среднецепочечные жирные кислоты (СЖК), входящие, например, в состав грудного и коровьего молока, пальмового и кокосового масел, успешно применялись в лечебном питании при синдроме нарушенного кишечного всасывания. Однако физиологическое влияние СЖК на функции пищеварительного тракта изучено недостаточно.

Перед врачами стояла задача повысить энергетическую ценность рациона больных ХП, осложненным БЭН, за счет легкоусвояемых жиров, так как большинство растительных и животных жиров имеют длинноцепочечную структуру и плохо переносятся такими пациентами. Прежде чем включить в рацион пациентов продукты с СЖК, было принято решение изучить их переносимость и усвоение больными с помощью нагрузочного теста. Также рассматривалась возможность выявления скрытой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при воздействии дополнительной нагрузки жиром. Критерием определения скрытой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы является повышение уровня липазы в сыворотке крови после нагрузки по сравнению с исходным.

С какой степенью достоверности можно говорить об удовлетворительной переносимости нагрузочного теста больными хроническим панкреатитом? Насколько значимым является этот результат? Как лучше количественно выразить различия в уровнях липазы и триглицеридов (ТГ)? Ведь эти различия могут иметь регулярный характер, неразличимый визуально, а могут быть случайными. Для того, чтобы определить, есть ли эффект от жировой нагрузки в данной статистической совокупности, принято использовать *теорию проверки статистических гипотез*. Пользуясь преимуществами возможностного

подхода к медицинской диагностике, применим теорию возможностей и для решения задач проверки статистических гипотез.

Представим данные нагрузочного теста в виде трёх групп. К первой отнесём результаты анализа пациентов, сделанные натощак, ко второй группе — через 1 час после нагрузки, к третьей — через 2 часа после нагрузки. Проверим гипотезу об отсутствии влияния жировой нагрузки на работу поджелудочной железы (нет значимых изменений в уровнях липазы и ТГ через час и через 2 часа после жировой нагрузки) при альтернативе — есть эффект от нагрузки. Наиболее универсальным методом проверки гипотезы о равенстве средних двух выборок является *t-критерий Стьюдента*. Теоретически данный критерий применим даже к малым выборкам, имеющим нормальное распределение. Важно, что *t-критерий* устойчив к отклонениям от нормальности. Ведь эффективная проверка гипотезы нормальности возможна только на больших выборках. Одним из предположений является равенство внутригрупповых дисперсий, проверяющееся критерием Фишера или критерием Левена [5].

Пусть $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_n$ — независимые случайные величины, отражающие уровень некоторого биохимического показателя (липазы или ТГ) n пациентов до жировой нагрузки, $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_n$ — после жировой нагрузки. Будем считать, что выборки $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_n$ и $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_n$ имеют нормальные распределения с равными дисперсиями. При изучении реакции поджелудочной железы на жировую нагрузку сравниваемые группы — результаты анализов в разное время — относятся к одним и тем же субъектам и выборки $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_n$ и $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_n$ нельзя считать независимыми. В такой ситуации имеет смысл рассмотреть распределение разностей между уровнями липазы и триглицеридов каждого субъекта в разное время, исключая ту часть вариации, которая является результатом различия в исходных уровнях индивидуумов.

Введём независимые случайные величины $z_i = \chi_i - \omega_i, i = 1, \dots, n$, которые представим в виде $z_i = \theta + e_i, i = 1, \dots, n$, где e_1, e_2, \dots, e_n — независимые случайные величины, имеющие распределение $N(0, \sigma^2)$, θ — неизвестная константа, характеризующая величину влияния жировой нагрузки на работу поджелудочной железы.

Проверим гипотезу H_0 о том, что $\theta = \theta_0$ при альтернативе H_1 : $\theta \neq \theta_0$. Обозначим $\bar{z} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n z_j$ выборочное среднее совокупности $\{z_1, z_2, \dots, z_n\}$. Равномерно наиболее мощная несмещённая область принятия гипотезы H_0 против альтернативы H_1

$$\Phi(\theta_0, pr) = \left\{ z_1, z_2, \dots, z_n, \left| \frac{\bar{z} - \theta_0}{\sigma/\sqrt{n}} \right| \leq \varepsilon(pr) \right\},$$

где $\varepsilon(pr)$ — корень уравнения $\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\varepsilon(pr)}^{\varepsilon(pr)} e^{-t^2/2} dt = 1 - 2\varphi(-\varepsilon(pr)) = pr$, а функция $\varphi(-\varepsilon(pr)) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{-\varepsilon(pr)} e^{-t^2/2} dt$ — интеграл ошибок.

Обозначим $\Phi^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, pr)$ доверительное множество параметра θ_0 уровня доверия $pr \in [0, 1]$. Поскольку $\Phi^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, pr) \subset \Phi^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, pr')$, если $pr < pr'$, то чем больше минимальное $pr \in [0, 1]$, при котором $\theta_0 \in \Phi^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, pr)$, тем меньше доверия к выводу о том, что θ_0 — истинное значение параметра распределения и тем меньше возможность равенства $\theta = \theta_0$. Из свойства несмещённости равномерно наиболее мощной области $\Phi(\theta_0, pr)$ принятия гипотезы $\theta = \theta_0$ против альтернативы $\theta = \theta_1 \neq \theta_0$ следует, что вероятность события $\theta_0 \in \Phi^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, pr)$ при верной гипотезе не меньше, чем при верной альтернативе. Вероятность события $\theta_0 \in \Phi^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, pr)$ при верной альтернативе не больше, чем вероятность включения θ_0 в любое доверительное множество $\tilde{\Phi}^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, pr)$ того же уровня pr . Поэтому параметр распределения можно трактовать как нечёткий элемент и определить вариант его распределения равенством

$$\begin{aligned} P(\theta_0 | z_1, z_2, \dots, z_n) &= \\ &= 1 - \inf \{ pr | pr \in [0, 1], \theta_0 \in \Phi^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, pr) \}, \quad (1) \end{aligned}$$

в котором $P(\theta_0 | z_1, z_2, \dots, z_n)$ — значение возможности равенства параметра распределения значению θ_0 при наблюдении z_1, z_2, \dots, z_n [2]. В [2] также показано, что если для любого $pr \in [0, 1]$ существует область $\Phi(\theta_0, \theta_1, pr) \in \Omega$, отвечающая наиболее мощному критерию, то

$$\begin{aligned}
 P(\theta_0 | z_1, z_2, \dots, z_n) &= \\
 &= 1 - \sup \{pr | pr \in [0, 1], \theta_0 \notin \Phi^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, pr)\} = \\
 &= \inf \{ \alpha | \alpha \in [0, 1], \theta_0 \notin \Phi^{-1}(z_1, z_2, \dots, z_n, 1 - \alpha) \},
 \end{aligned}$$

и, следовательно, значение $P(\theta_0 | z_1, z_2, \dots, z_n)$ можно интерпретировать как возможность ошибочно отвергнуть гипотезу $\theta = \theta_0$. Применяя соотношение (1) для возможности гипотезы $\theta = \theta_0$ при наблюдении выборки $\{z_1, z_2, \dots, z_n\}$, получим: $P(\theta_0 | \bar{z}) = 1 - \inf \{pr | pr \in [0, 1], \bar{z} \in \Phi(\theta_0, pr)\} = 2\varphi(-\frac{\sqrt{n}|\bar{z}-\theta_0|}{\sigma})$.

Задача проверки гипотезы H_0 осложняется тем, что истинное значение дисперсии σ^2 в задачах медицинской диагностики как правило неизвестно. Тогда для нахождения области $\Phi(\theta_0, pr)$ принятия гипотезы $H_0: \theta = \theta_0$ против альтернативы $H_1: \theta \neq \theta_0$ применяется несмещённая оценка дисперсии $s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (z_j - \bar{z})^2$ и распределение Стьюдента с $n - 1$ степенью свободы: $\Phi(\theta_0, pr) = \{z_1, z_2, \dots, z_n, \left| \frac{\bar{z} - \theta_0}{s/\sqrt{n}} \right| \leq \tau_{n-1}(pr)\}$, где $\tau_{n-1}(pr)$ — корень уравнения $\int_{-\tau_{n-1}(pr)}^{\tau_{n-1}(pr)} \rho(t) dt = pr$, $\rho(t)$ — плотность распределения Стьюдента с $n - 1$ степенью свободы.

Следовательно, возможность того, что верна гипотеза H_0 и $\theta = \theta_0$ при наблюдении выборки $\{z_1, z_2, \dots, z_n\}$, равна

$$P(\theta_0 | \bar{z}) = 1 - \inf \left\{ pr | pr \in [0, 1], \left| \frac{\bar{z} - \theta_0}{s/\sqrt{n}} \right| \leq \tau_{n-1}(pr) \right\} = 2 \int_{-\infty}^{-|t_{\text{набл}}|} \rho(t) dt,$$

где $t_{\text{набл}} = \frac{\bar{z} - \theta_0}{s/\sqrt{n}}$.

2. Результаты вычислительного эксперимента

Обследовано 30 пациентов с ХП в стадии стихающего обострения или ремиссии в возрасте от 30 до 68 лет с длительностью заболевания от 5 до 30 лет. Из них — 8 мужчин и 22 женщины. За период

проведения нагрузочного теста в биохимическом анализе крови трижды оценивался уровень липазы и триглицеридов (ТГ) — натощак (первая группа), через 1 час после нагрузки (вторая группа) и через 2 часа после нагрузки (третья группа).

Задача проверки статистической гипотезы об отсутствии влияния жировой нагрузки на работу поджелудочной железы по результатам биохимического анализа крови решена программными средствами прикладного пакета STATISTICA. Проверим вначале гипотезу о том, что жировая нагрузка не повлияла на уровень триглицеридов в крови. Для этого применим *t-критерий для зависимых выборок* и посмотрим на изменение уровня ТГ через час (рис. 1) и через два часа (рис. 2).

	T-test for Dependent Samples					
	Mean	Std.Dv.	N	t	df	p
Нулевая гипотеза						
триглиц. натощак	1,425217	0,793410				
триглиц. через час	1,390000	0,800477	23	1,018844	22	0,319351

Рис. 1. Результат проверки гипотезы об отсутствии изменения уровня ТГ через час после жировой нагрузки.

	T-test for Dependent Samples					
	Mean	Std.Dv.	N	t	df	p
Нулевая гипотеза						
ТГ натощак	1,425217	0,793410				
ТГ через 2 часа	1,527826	0,918808	23	-1,56562	22	0,131710

Рис. 2. Результат проверки гипотезы об отсутствии изменения уровня ТГ через два часа после жировой нагрузки.

Здесь Mean — среднее значение, Std.Dv — выборочное стандартное отклонение s , t — значение статистики $t_{\text{набл}}$, которая при верной гипотезе $H_0 : \theta = \theta_0$ имеет распределение Стьюдента с $df = n - 1$ степенью свободы, p — возможность ошибочно отвергнуть гипотезу, когда она верна (1), то есть возможность того, что $\theta = \theta_0$.

В рамках статистической теории проверки гипотезы $H_0: \theta = \theta_0$ против альтернативы $H_1: \theta \neq \theta_0$, $p = 0,13$ представляет собой минимальную вероятность ошибочно отвергнуть гипотезу, когда на самом деле она верна, при наблюдениях z_1, z_2, \dots, z_n . Однако невозможно дать возможностьную оценку истинности гипотезы на основании единственного значения возможности p . Ведь возможность события, в отличие от его вероятности, оценивающей частоту его появления, дает относительную оценку шанса события по сравнению с шансами других событий в ранговой шкале [2]. Поэтому следует оценить возможность ряда альтернативных значений параметра θ , представляющих интерес для врачей.

Возможности значений параметра θ , характеризующего величину влияния жировой нагрузки на уровень ТГ через час и через два часа после приёма среднецепочечных жирных кислот (СЖК), представлены на рис. 3. По горизонтали отложены значения параметра θ в ммоль/л: положительные значения параметра θ соответствуют гипотезам о повышении уровня ТГ, отрицательные — о понижении. По вертикали отложены возможности значений параметра θ , характеризующего величину влияния жировой нагрузки на уровень ТГ через час и через два часа после приёма СЖК.

В результате проверки различных гипотез можно сделать следующие выводы: среди всех гипотез об изменении ТГ через час после нагрузки *максимальную возможность имеет гипотеза об уменьшении уровня ТГ всего на 0,05 ммоль/л*. Через два часа после нагрузки *наиболее возможно увеличение уровня ТГ на 0,1 ммоль/л*, что также является малым изменением уровня ТГ по сравнению с исходным (натошак). Большие увеличения имеют меньшие возможности.

Проверим теперь различные гипотезы о влиянии жировой нагрузки на уровень липазы в крови. Приведём значения возможности различных гипотез об уровне липазы через час и через два часа после нагрузки (рис. 4). Возможность гипотезы об отсутствии влияния жировой нагрузки на уровень липазы превосходит возможности всех других рассмотренных гипотез даже в диапазоне нормы.

Наряду с лекарственными препаратами большая группа больных принимала специализированную смесь для энтерального питания, согласно предположению врачей улучшающую усвоение большинства

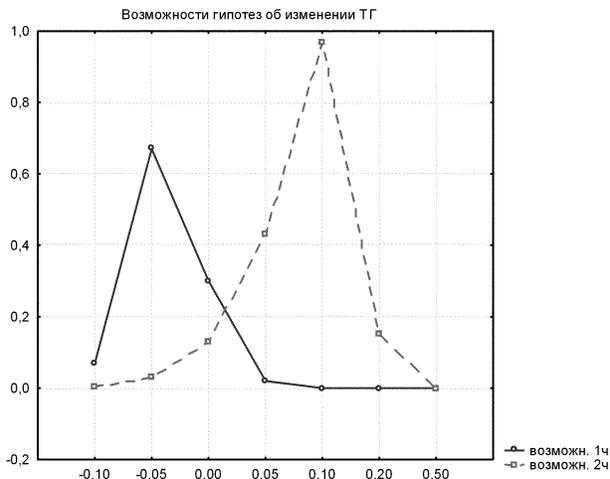


Рис. 3. Возможности значений параметра θ , характеризующего величину влияния жировой нагрузки на уровень ТГ через час и через два часа после приёма СЖК. По горизонтали: положительные значения параметра θ в ммоль/л соответствуют гипотезам о повышении уровня ТГ, отрицательные — о понижении. По вертикали: значения возможности изменений уровня ТГ через час (возможн. 1 ч) и через два часа (возможн. 2 ч) после нагрузки.

питательных элементов. Особенно полезна смесь пациентам клиники, имеющим недостаточный вес. Благодаря тому, что смесь просто усваивается, занимает небольшой объём (а значит не даёт дополнительную нагрузку на желудок), богата белками, жирами, витаминами и микроэлементами, вес истощённых пациентов увеличился: гипотеза о повышении индекса массы тела (ИМТ) группы больных с недостаточным весом после лечения смесью имеет наибольшую возможность, равную 0,37, среди других гипотез (рис. 5).

При этом возник вопрос: не приводит ли дополнительное включение данной смеси в рацион пациентов с хроническим панкреатитом к напряжению функции печени и поджелудочной железы? Для того чтобы ответить на этот вопрос, следует определить, как изменились биохимические показатели в результате приёма смеси? Больные бы-

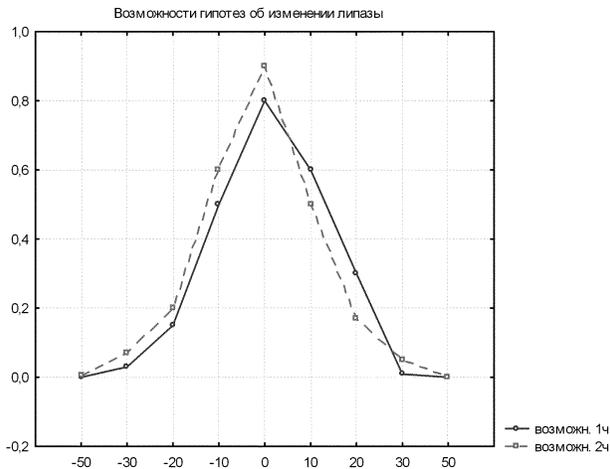


Рис. 4. Возможности значений параметра θ , характеризующего величину влияния жировой нагрузки на уровень липазы через час и через два часа после приёма СЖК. По горизонтали: положительные значения параметра θ в ед./л соответствуют гипотезам о повышении уровня липазы, отрицательные — о понижении. По вертикали: значения возможности изменений уровня липазы через час и через два часа после нагрузки.

Variable	T-test for Dependent Samples (ИМТберламин) Marked differences are significant at $p < ,05000$							
	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv. Diff.	t	df	p
ИМТ до лечения	17,80632	2,279586						
Увелич. ИМТ на 5%	17,73474	2,323840	38	0,071579	0,489260	0,901856	37	0,372967

Рис. 5. Результат проверки гипотезы об увеличении ИМТ.

ли разделены на две группы: в первую вошли пациенты клиники, не принимавшие смесь (53 человека), во вторую — пациенты, прошедшие курс лечения смесью (52 человека). В остальном не было принципиальных отличий лечения ХП в этих двух группах. Проверим, привело ли лечение смесью к каким-либо существенным изменениям биохимии крови. Вначале рассмотрим группу больных из 53 человек,

не принимавших смесь (группа № 1). Какие биохимические показатели в этой группе претерпели значимые изменения, а какие нет? Применим *t-критерий для зависимых выборок* и приведём значения возможности гипотез о различных изменениях уровня всех биохимических показателей после лечения. Значения параметра θ выражены в процентах от середины диапазона нормы биохимического показателя (рис. 6–9).

Группа № 1

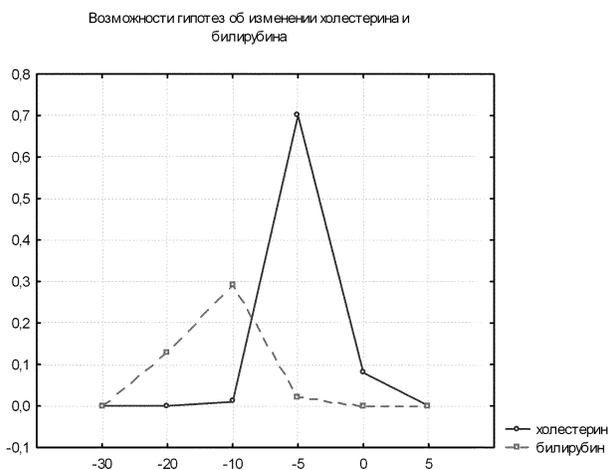


Рис. 6. Возможности значений параметра θ , характеризующего величину влияния лечения на уровни холестерина и билирубина в группе № 1 (без смеси). Максимальную возможность имеют гипотезы о незначительном снижении уровня холестерина (-5%) и билирубина (-10%) от середины диапазонов их нормы.

Результаты проверки гипотез в группе больных, не принимавших смесь, свидетельствуют об отсутствии существенных изменений уровня *холестерина, билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, амилазы и липазы*: на рисунках 3–6 видно, что наибольшую возможность имеют гипотезы об изменении этих показателей до $\pm 10\%$, то есть в пределах диапазона нормы. Показатели, не изображённые на рисунках: *глюкоза, белок, альбумин, глобулин, креатинин, мочевины и ТГ* также не

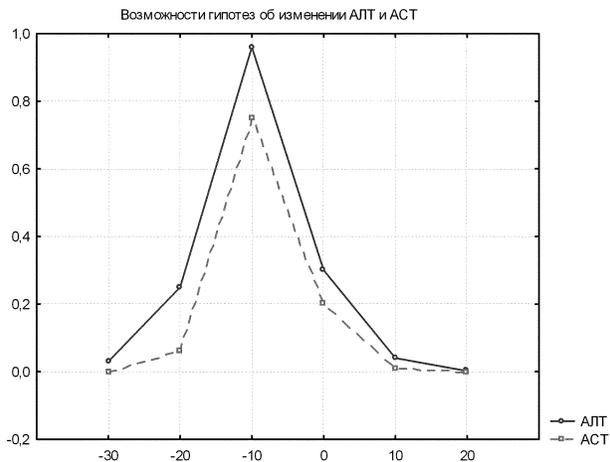


Рис. 7. Значения возможности изменений уровня АЛТ и АСТ в группе № 1. Гипотезы об уменьшении этих показателей на 10% от середины диапазонов их нормы имеют максимальную возможность.

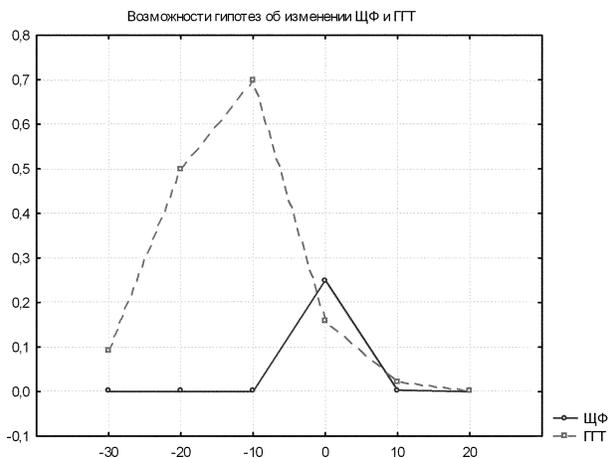


Рис. 8. Значения возможности изменений уровня ЩФ и ГГТ в группе № 1.

изменились в группе № 1 — для них наиболее возможна нулевая гипотеза.

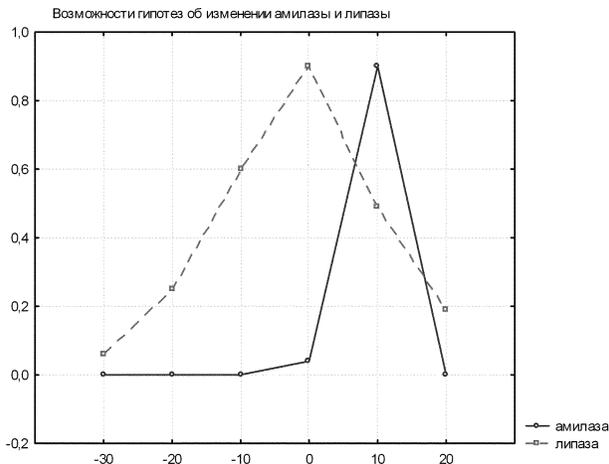


Рис. 9. Значения возможности изменений уровня амилазы и липазы в группе № 1.

Значения возможности гипотез о различных изменениях уровня тех же биохимических показателей у 50 пациентов, принимавших смесь на фоне основного лечения (группа № 2), представлены на рис. 10–13:

Группа № 2

В группе больных, принимавших смесь, после курса лечения также не произошло существенных изменений уровня большинства показателей: *холестерина, ЩФ, амилазы, липазы, глюкозы, белка, альбумина, глобулина, креатинина и мочевины* — для этих показателей максимальную возможность имеют гипотезы о незначительных (в пределах нормы) изменениях или об отсутствии изменений после лечения. Следует выделить три показателя в сыворотке крови, которые претерпели некоторые изменения: максимальную возможность имеют гипотезы об увеличении активности *АЛТ* до 20%, о повышении уровня *ГГТ* до 30% и о снижении *общего билирубина* до 30% от середины физиологической нормы. Такие результаты показывают, что смесь не перегружает печень, ведь большинство биохимических показателей увеличилось не более чем на 20% относительно середины нормы. Увеличение *ГГТ* на 30% происходит в результате содержа-

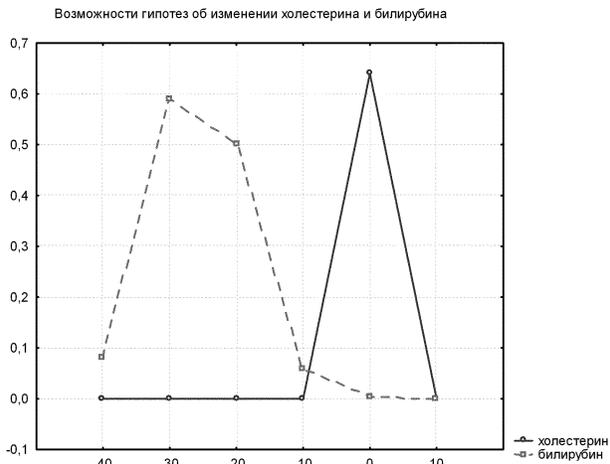


Рис. 10. Значения возможности изменений уровня холестерина и билирубина после лечения в группе № 2 (со смесью).

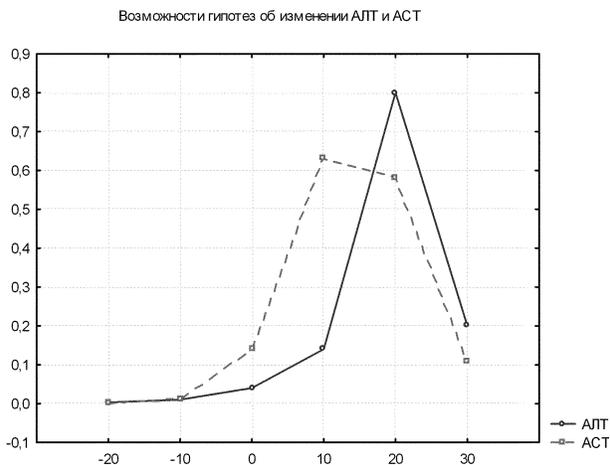


Рис. 11. Значения возможности изменений уровня АЛТ и АСТ в группе № 2.

ния в смеси белка, который необходим пациентами с недостаточным весом, снижение билирубина является благоприятным фактором. В

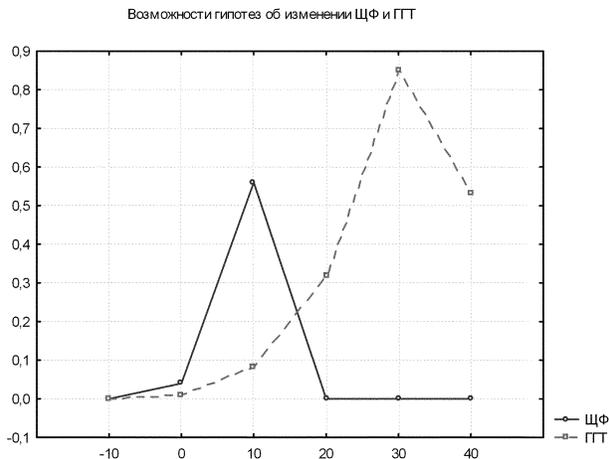


Рис. 12. Значения возможности изменений уровня ЩФ и ГГТ в группе № 2.

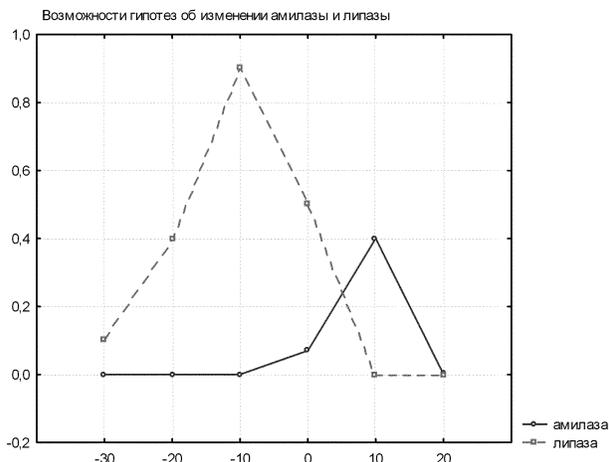


Рис. 13. Значения возможности изменений уровня амилазы и липазы в группе № 2.

результате лечения смесью у пациентов прекратились боли, и пища стала лучше усваиваться. На основании полученных результатов

проверки статистических гипотез в рамках возможностного подхода врачи пришли к важным выводам.

- 1) Выделение ферментов в ответ на нагрузку адекватно для усвоения дополнительного количества жира, которое не является нагрузочным для поджелудочной железы.
- 2) Дополнительное включение специализированной смеси для энтерального питания в рацион пациентов с хроническим панкреатитом не приводит к напряжению функции печени и поджелудочной железы.

Авторы глубоко благодарны профессору Ю. П. Пытьеву, разработавшему современную теорию возможностей [2, 3], которая явилась теоретической основой данной работы, за научное руководство и ценные замечания при работе над статьёй.

Список литературы

- [1] Газарян В. А., Нагорный Ю. М., Пытьев Ю. П., Шаховская А. К. О теоретико-возможностных методах решения задач медицинской диагностики // Интеллектуальные системы. Т. 12. Вып. 1–4. 2008. С. 65–82.
- [2] Пытьев Ю. П. Возможность как альтернатива вероятности. М.: Физматлит, 2007.
- [3] Пытьев Ю. П. Возможность. Элементы теории и применения. М.: Эдиториал УРСС. 2000.
- [4] Чехонина Ю. Г., Шаховская А. К., Сото С. Х. Использование нагрузочного теста со среднепочечными триглицеридами для оценки усвоения липидов у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом. М., 2007. С. 47.
- [5] Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. СПб.: Питер, 2003.