

УДК: 519.2

Математическая модель и компьютерный анализ критериев однородности зависимости «доза–эффект»

М. С. Тихов^а, Т. С. Бородина^б

Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,
Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

E-mail: ^а tikhovm@mail.ru, ^б zhhs.260980@mail.ru

*Получено 20 марта 2012 г.,
после доработки 13 мая 2012 г.*

Данная работа посвящена сравнению двух критериев однородности: критерия χ^2 , основанного на таблицах сопряженности признаков 2×2 , и критерия однородности, основанного на асимптотических распределениях суммируемых квадратичных уклонений оценок функции распределения в модели зависимости «доза–эффект». Оценка мощности критериев производится при помощи компьютерного моделирования. Для построения функций эффективности используется метод ядерной оценки регрессии, основанный на оценке Надарая–Ватсона.

Ключевые слова: модель зависимости «доза–эффект», непараметрический метод ядерной оценки регрессии, оценка Надарая–Ватсона, критерии однородности

Mathematical model and computer analysis of tests for homogeneity of “dose–effect” dependence

M. S. Tikhov, T. S. Borodina

Nizhny Novgorod State University, 23 Gagarina pr., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract. — The given work is devoted to the comparison of two tests for homogeneity: chi-square test based on contingency tables of 2×2 and test for homogeneity based on asymptotic distributions of the summarized square error of a distribution function estimators in the model of “dose–effect” dependence. The evaluation of test power is performed by means of computer simulation. In order to design efficiency functions the method of kernel regression estimator based on Nadaray–Watson estimator is used.

Keywords: a model of “dose–effect” dependence, a nonparametric method of kernel regression estimator, Nadaray–Watson estimator, tests for homogeneity

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 267–273 (Russian).

Введение

Проблема исследования проявления эффекта от дозы лекарственного препарата, токсичного вещества, проникающей радиации или иного фактора является основополагающей в фармакологии, токсикологии, эпидемиологии и в других областях биологии и медицины. Для решения данной проблемы применяются математические модели зависимости «доза–эффект» [Криштопенко, Тихов, Попова, 2008; Криштопенко, Тихов, 1997].

Для обозначения количества вещества, воздействующего на биологический объект, используется понятие доза. Под дозой понимается некоторое количество агента, введенного в организм, и которое может изменить его состояние. Предполагается, что существует некоторая граница (которая не наблюдаема), при превышении которой у тест-объекта проявляется эффект. Если же уровень вводимого вещества ниже этого порога, то эффект отсутствует. Таким образом, под эффектом понимается наблюдаемый качественный (альтернативный) отклик объекта на введенную дозу.

В некоторых случаях (например, при статистической оценке возраста менархе, когда фиксируется возраст пациента и наличие или нет интересующего нас события, точный момент наступления которого неизвестен) отсутствует понятие дозы в вышеопределенном смысле. Примером также могут служить эконометрические модели с дискретными зависимыми переменными. Тем не менее, такие задачи укладываются в рассматриваемую модель «доза–эффект» и могут быть решены предложенными в ней методами.

Дозы исследуемого фактора, вызывающие с заданной вероятностью появление качественного (альтернативного) признака, определяются как эффективные дозы, а зависимость вероятности наблюдения эффекта от введенной дозы определяется как функция эффективности.

Основу решения проблемы количественного оценивания связи между наблюдаемым эффектом и введенной дозой составляет способ построения и анализа функции эффективности по результатам наблюдаемых данных, по которым можно вычислить среднеэффективную дозу ED_{50} (доза препарата ED_{50} дает эффект в 50 % случаев), а также другие дозы ED_{α} , $0 \leq \alpha \leq 100$.

Для построения кривой доза–эффект и оценки ED_{50} обычно применяется официальная методика: метод Спирмена–Кербера, метод Рида и Менча, пробит-анализ в модификациях Литчфилда–Вилкоксона и Финни и другие методы [Криштопенко, Тихов, Попова, 2008; Криштопенко, Тихов, 1997]. Существенные недостатки традиционных методов состоят в том, что для своего адекватного применения они предъявляют ряд граничных условий к планированию и выполнению эксперимента, как в отношении градаций испытываемых доз, так и в отношении числа тест-объектов в экспериментальных группах. Указанные методы ориентируются, в основном, на оценку среднеэффективной дозы ED_{50} и не позволяют состоятельно оценивать малые или большие дозы. Эти методы также не учитывают, что значения воздействующей дозы измеряются с погрешностью и обычно предполагается, что функция эффективности имеет нормальное распределение. Недостатком указанных методов является то, что они удовлетворительны в окрестности ED_{50} и сильно теряют в эффективности при отклонении от $\alpha = 0, 5$.

В работах Тихова М. С. и Криштопенко С. В. предложен непараметрический метод оценки функции эффективности [Криштопенко, Тихов, Попова, 2008; Криштопенко, Тихов, 1997]. Именно данный метод используется нами, так как он устраняет недостатки параметрических методов и позволяет оценивать эффективные дозы на всем диапазоне изменения переменных. При данном подходе задача оценки функции эффективности сводится к задаче оценивания функции регрессии и использования для этой цели непараметрических (ядерных) оценок регрессии. Предложенный подход позволил в работе Поповой Е. Б. [Попова, 2010] провести исследование и разработать комплексную систему планирования исследований токсичных и лекарственных веществ по результатам независимых единичных испытаний.

Непараметрический метод оценки функции эффективности

При данном подходе проблему построения математической модели зависимости «доза–эффект» мы рассматриваем как следующую статистическую задачу.

Пусть X_1, X_2, \dots, X_n — независимые и одинаково распределенные случайные величины с неизвестной функцией распределения $F(x)$ и плотностью распределения $f(x)$, а U_1, U_2, \dots, U_n — независимые одинаково распределенные случайные величины, независимые от X_i , с неизвестным распределением G и функцией плотности $g(x)$. Мы наблюдаем выборку $U^{(n)} = \{(U_i, W_i), 1 \leq i \leq n\}$, где $W_i = I(X_i < U_i)$ — индикатор события $(X_i < U_i)$ и требуется оценить функцию распределения $F(x)$ на основе выборки $U^{(n)}$. Здесь X — минимальная доза, с которой начинается реакция организма, а U — введенная в организм случайная доза. Рассматриваемая модель интерпретируется как зависимость «доза–эффект» в схеме прямых наблюдений (случайный план).

Часто из-за несовершенства измерительных приборов на дозу U накладывается некоторая ошибка, то есть вместо U мы получаем величину Y — реально измеренную дозу. Такие наблюдения называются непрямыми. В этом случае мы наблюдаем повторную выборку $Y^{(n)} = \{(Y_i, W_i), 1 \leq i \leq n\}$, где Y_1, Y_2, \dots, Y_n — независимые и одинаково распределенные случайные величины с неизвестной функцией распределения $Q(y)$, а $W_i = I(X_i < U_i)$ есть индикатор события $(X_i < U_i)$.

В предложенной модели рассматривают также фиксированные планы эксперимента, где предполагают, что вводимые дозы u_i известны заранее, то есть являются неслучайными величинами.

В общем случае требуется по выборке (Y, W) оценить функцию эффективности — вероятность наблюдения эффекта при данном значении введенной дозы, то есть $P(X < U | U = x)$.

Отметим, что если U и X независимы, то условное математическое ожидание равно $E(W | U = x) = F(x)$, то есть задача оценивания функции распределения $F(x)$ в этом случае сводится к задаче оценивания регрессии.

В качестве оценок функции эффективности рассматриваются оценки типа Надарая–Ватсона:

$$F_n(x) = \frac{S_{2n}(x)}{S_{1n}(x)},$$

$$S_{2n}(x) = \frac{1}{nh} \sum_{i=1}^n W_i K\left(\frac{x - U_i}{h}\right), \quad S_{1n}(x) = \frac{1}{nh} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{x - U_i}{h}\right). \quad (1)$$

Формула (1) является базовой в методе ядерной оценке регрессии и предназначена для определения вероятности эффекта в середине диапазона доз.

Функция ядра $K(x)$ имеет смысл весовых коэффициентов, предназначенных для уменьшения влияния на конечный результат малоинформативных крайних значений доз диапазона. Ядерная функция $K(x)$ должна удовлетворять следующим условиям.

1) Функция $K(x)$ неотрицательна, то есть $K(x) \geq 0$, для любого $x \in \mathbb{R}$.

2) Функция $K(x)$ нормирована, то есть $\int_{-\infty}^{\infty} K(x) dx = 1$.

Из условий (1)–(2) следует, что $K(x)$ является плотностью распределения.

3) $K(x)$ — четная функция, то есть $K(-x) = K(x)$.

4) $K(x)$ — ограниченная функция, то есть для любого $x \in \mathbb{R}$ имеет место неравенство $|K(x)| \leq C_1$.

5) $K(x)$ — финитная функция, то есть $K(x) = 0$ для $x \notin [-B, B]$.

Параметр сглаживания h задает величину так называемого «окна просмотра» и ограничивает основной диапазон, в котором производится оценка вероятности эффекта. Оптимальное значение параметра h находится численными методами. Таким образом, данный подход позволяет:

- 1) по результатам единичных испытаний оценивать среднеэффективную дозу ED_{50} не хуже, чем методы пробит-анализа, а малые и большие дозы, близкие к 0 % или к 100 %, оценивать эффективнее;
- 2) строить доверительные интервалы, достаточно узкие как в середине, так и на краях распределения;
- 3) если случайные величины X_i и U_i являются зависимыми, то можно оценивать и немонотонные функции эффективности [Криштопенко, Тихов, Попова, 2001];
- 4) строить критерии проверки статистических гипотез согласия и однородности.

Критерии проверки гипотез согласия и однородности

При построении критериев согласия в качестве нуль-гипотезы рассматривается гипотеза $H_0 : F(x) = F_0(x)$ против альтернативы $H_1 : F(x) \neq F_0(x)$. При построении критериев однородности в качестве нуль-гипотезы рассматривается гипотеза $H_0 : F(x) = G(x)$, где $F_{n1}(x) \xrightarrow{p} F(x)$, $F_{n2}(x) \xrightarrow{p} G(x)$, $F_{n1}(x)$ и $F_{n2}(x)$ — оценки функции эффективности по выборкам размера n_1 и n_2 соответственно, против альтернативы $H_1 : F(x) \neq G(x)$.

В качестве меры отклонения используются следующие интегрированные квадратичные уклонения:

$$I_{n,1} = \int_{-\infty}^{\infty} (F_{n1}(x) - F_0(x))^2 \omega(x) dx, \quad I_{n,2} = \int_{-\infty}^{\infty} (F_{n1}(x) - F_{n2}(x))^2 \omega(x) dx.$$

Другая рассматриваемая мера отклонения — суммируемые квадратичные уклонения в указанных точках x_j , $j = 1, \dots, m$:

$$S1_{n,m} = m^{-1} \sum_{j=1}^m (F_{n1}(x_j) - F_0(x_j))^2 \omega(x_j),$$

$$S2_{n,m} = m^{-1} \sum_{j=1}^m (F_{n1}(x_j) - F_{n2}(x_j))^2 \omega(x_j),$$

где $\omega(x)$ — весовая функция, которая есть ограниченная неотрицательная финитная функция на \mathbb{R} ; $\int \omega^2(x) dx < \infty$; $|\omega'(x)| < M < \infty$ для $x \in \mathbb{R}$. Весовая функция $\omega(x)$ ограничивает рассмотрение, как правило, на конечных интервалах.

На основе асимптотических распределений суммируемых квадратичных уклонений и интегрированных квадратичных ошибок (на базе статистик типа Надарая–Ватсона) строятся статистические критерии проверки гипотез согласия и однородности двух выборок в рассматриваемых математических моделях зависимости «доза–эффект» [Криштопенко, Тихов, 1997].

В данной работе производится сравнение двух критериев однородности: критерия χ^2 [Крамер, 1975, с. 478–489], основанного на таблицах сопряженности признаков 2×2 , и критерия однородности, основанного на асимптотических распределениях суммируемых квадратичных уклонений оценок функции распределения. Заметим, что при компьютерной реализации критериев проверки гипотез в некоторых случаях предпочтительней рассматривать суммируемые квадратичные уклонения вместо интегрированных квадратичных ошибок без потери точности выводов [Криштопенко, 2010].

Оценка мощности критериев

С помощью имитационного моделирования производится численная оценка мощности критериев. Рассматривается случай прямых наблюдений для фиксированного плана эксперимента. Критерий однородности, основанный на асимптотических распределениях суммируемых квадратичных уклонений оценок функции распределения, используется для количества точек $m = 7$ [Криштопенко, 2010]. Для оценки регрессии мы используем ядро следующего вида (квартическое ядро):

$$K(x) = \frac{15}{16}(1 - x^2)^2 I(|x| \leq 1).$$

Для подсчета частоты попадания статистик в критическую область моделируются 100 раз по две выборки размером 50 случайной величины $N(a, 1)$. В качестве наблюдаемой дозы в случае прямых наблюдений рассматриваем $U_i = i/n$, $i = 1, 2, \dots, n$. В случае не прямых наблюдений на U аддитивно накладываем погрешность $N(0, \sigma^2)$. Графики мощности критериев, где по оси абсцисс откладывается a , для случая прямых наблюдений можно посмотреть на рис. 1 (1 — критерий, основанный на асимптотических распределениях суммируемых квадратичных уклонений; 2 — критерий хи-квадрат).

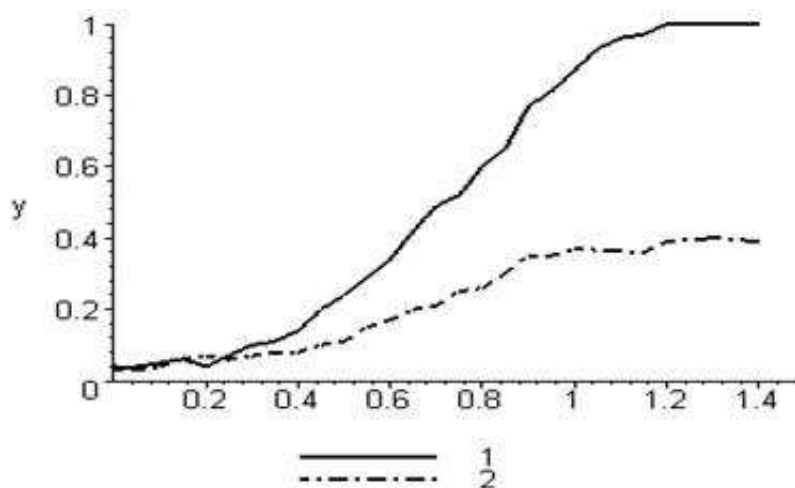


Рис. 1. Графики мощности критериев для случая прямых наблюдений

Графики мощности критериев для случая не прямых наблюдений, когда на U аддитивно накладываем погрешность $N(0, 0, 5^2)$, можно посмотреть на рис. 2 (1 — критерий, основанный на асимптотических распределениях суммируемых квадратичных уклонений; 2 — критерий хи-квадрат). Аналогичные графики мощности получаются и при других σ .

Таким образом, мощность критерия хи-квадрат меньше, чем критерия однородности, основанного на асимптотических распределениях суммируемых квадратичных уклонений оценок функции распределения, и он менее чувствителен к отклонению от однородности.

Практический пример

Сравнение двух критериев однородности в модели зависимости «доза–эффект» производится на следующем примере [Криштопенко, Тихов, Попова, 2008]. В течение 30 дней наблюдали 112 больных стабильной стенокардией. Больные были разделены на две группы, приблизительно одинаковые по тяжести стабильной стенокардии, выраженности хронической сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний. Больные основной группы (53 человека)

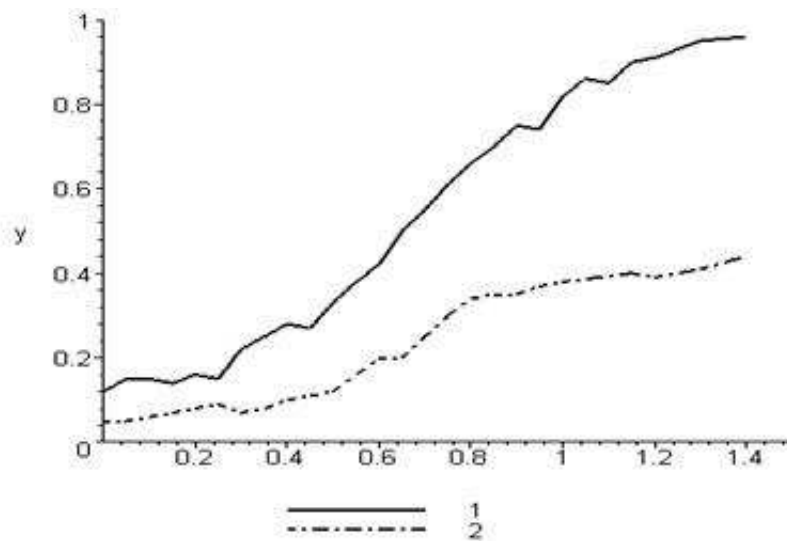


Рис. 2. Графики мощности критериев для случая не прямых наблюдений при $\sigma = 0,5$

получали дополнительно к стандартной терапии стабильной стенокардии триметазидин в фиксированной дозе 70 мг/сут. Положительная динамика регистрировалась через 1 месяц в виде снижения частоты приступов стенокардии (не менее чем на 50% от исходного уровня), уменьшения потребности в краткодействующих нитратах (не менее чем на 50% от исходного уровня), снижения систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, клинико-функционального класса стабильной стенокардии, функционального класса хронической сердечной недостаточности и повышения толерантности к физическим нагрузкам.

При помощи непараметрического метода, описанного выше, строятся графики функций эффективности метопролола (1 — контрольная) и метопролола в сочетании с триметазидином (2 — основная) для лечения больных стабильной стенокардией, показанные на рис. 3. Для оценки регрессии мы используем квартическое ядро. По графикам видно, что при комбинации метопролола и триметазида (основная группа) достигнута вероятность положительного клинического эффекта более 50% во всех диапазонах доз.

При использовании критерия χ^2 для проверки гипотезы об однородности использовались таблицы сопряженности признаков 2×2 , составленные по группированным данным (7 групп) и была подсчитана статистика $\chi^2 = 14,072 > 14,067 = \chi_{кр}^2(\alpha = 0,05)$. При использовании критерия однородности, основанного на асимптотических распределениях суммируемых квадратичных уклонений оценок функции распределения, значение статистики $S_{n+1} = 3,67 > 1,96 = Z_{0,975}(\alpha = 0,05)$. Проверка данного критерия основана на асимптотической нормальности статистики. Значение статистики S_{n+1} больше, так как критерий χ^2 использует группированные данные, а при этом часть информации теряется.

Оба критерия гипотезу об однородности отвергают, но критерий, основанный на асимптотических распределениях суммируемых квадратичных уклонений оценок функции распределения, более чувствителен к отклонению от однородности. Таким образом, в моделях зависимости «доза–эффект» мы рекомендуем использовать именно данный критерий.

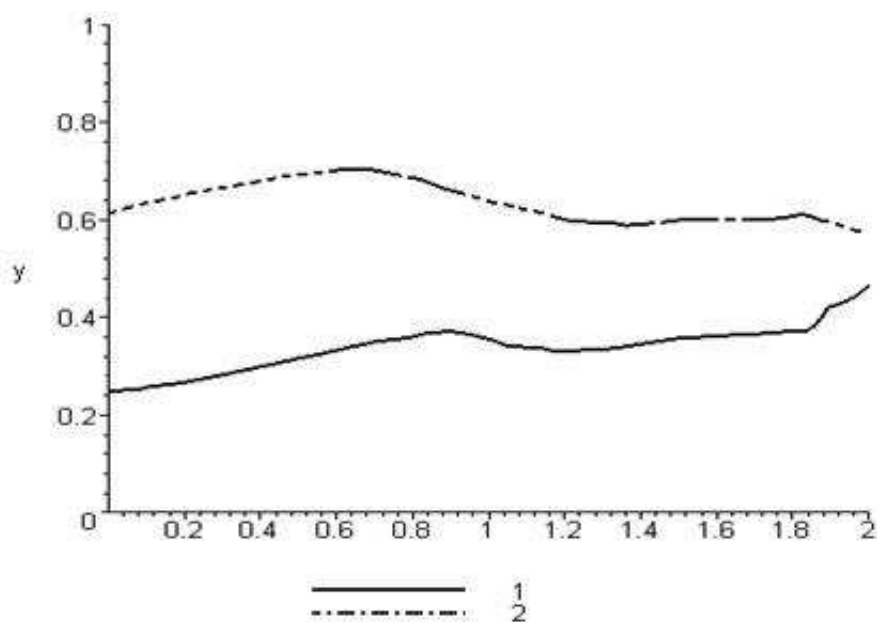


Рис. 3. Графики функций эффективности метопролола (1) и метопролола в сочетании с триметазидином (2)

Список литературы

- Крамер Г.* Математические методы статистики. — М.: Мир, 1975. — 648 с.
- Криштопенко С. В., Тихов М. С.* Токсикометрия эффективных доз. — Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 1997. — 156 с.
- Криштопенко С. В., Тихов М. С., Попова Е. Б.* Парадоксальная токсичность. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 164 с.
- Криштопенко С. В., Тихов М. С., Попова Е. Б.* Доза-эффект. — М.: Медицина, 2008. — 288 с.
- Криштопенко Д. С.* Тестирование распределений в зависимости доза-эффект. Дис... канд. физ.-мат. наук. — Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2010. — 337 с.
- Попова Е. Б.* Планирование исследований и анализ зависимостей «доза-эффект» токсичных и лекарственных веществ. Дис... доктора медицинских наук. — С.-Пб.: ВМА, 2010. — 254 с.
- Тихов М. С., Криштопенко Д. С.* Асимптотические распределения суммируемых квадратичных уклонений оценок функции распределения в зависимости «доза-эффект» // Обозрение прикладной и промышленной математики. — 2009. — Т. 16. В. 5 — С. 772–786.