

Костюкова Нина Ивановна, Кудинов Андрей Евгеньевич

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В МЕДИЦИНЕ

Адрес статьи: www.gramota.net/materials/1/2011/4/24.html

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

Альманах современной науки и образования

Тамбов: Грамота, 2011. № 4 (47). С. 100-107. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: www.gramota.net/editions/1.html

Содержание данного номера журнала: www.gramota.net/materials/1/2011/4/

© Издательство "Грамота"

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: www.gramota.net

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: almanac@gramota.net

Список литературы

1. Алмагамбетов К. Х. Медицинская биотехнология. Астана, 2009. С. 195-222.
2. Беклемишев А. Б., Савич И. М. Современные подходы к конструированию молекулярных вакцин. Новосибирск: Наука, 1997. 210 с.
3. Жиганова Л. П. Генно-инженерные методы как новый биотехнологический подход в аграрном секторе США [Электронный ресурс]. URL: <http://www.Биотехнология-Наука.htm> (дата обращения: 20.11.2010).

УДК 519.6

Нина Ивановна Костюкова, Андрей Евгеньевич Кудинов
Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В МЕДИЦИНЕ[©]**Чего стоит опасаться**

Если действие снотворного испытывается на большом круге лиц, увеличение продолжительности сна для разных лиц оказывается различным. Чего можно достичь статистическими исследованиями - это прежде всего суждения о среднем увеличении продолжительности сна. Далее необходимо проверить, гарантируется ли статистически это увеличение. Этот вид исследований предполагает, наряду с использованием математической статистики, хорошую осведомленность в исследуемой области, потому что воздействие должно быть определено как функция наперед заданных причин. Это означает в нашем примере, что необходимо избегать всякого психологического влияния пациента. Ни врач, ни пациент не должны знать, является ли даваемое средство испытуемым снотворным или заведомо неэффективным средством (так называемым плацебо). Этот вид опытов называют «дважды слепыми опытами». В них особенно очевидны трудности нематематического характера при использовании статистических критериев.

Наряду с этим стоит опасаться следующего. Если мы исходим из определенной постановки задачи, то, собственно, подменяем проблему изучением поведения ряда признаков у некоторого объекта при определенных условиях; реальный признак подменяется наблюдением признака, наблюдение - символами протокола. В каждом приведенном пункте из цепочки подстановок может существовать ошибка (ошибка подстановки). Во многих и важнейших случаях подстановки близость задачи и признака и тем самым ценность заключения незначительны. Например, у тех, кто при исследовании плодовитости и бесплодия ориентируется на число детей, - непосредственно связанный с задачей признак должен будет учитывать еще и детскую смертность.

В последние десятилетия особенно распространилось понимание того, что и в клинической медицине статистика также может служить вспомогательным средством получения научных знаний. В этой области импонирующим результатом является открытие поражения эмбриона краснухой австралийским окулистом Греггом (*Gregg*), который путем чисто статистического анализа провел доказательство того, что должна существовать связь между известными, но ранее считавшимися наследственными повреждениями эмбриона и заболеванием краснухой матери в первые месяцы беременности.

В 1851 г. были зафиксированы курьезные выводы так называемых терапевтических опытов некоторых врачей, которые чаще всего строили их на анализе собственных ощущений и воспоминаний, а также признаков, извлеченных из описанных в литературе случаев, о так называемых исследованиях физиков, которые выводили среднюю температуру некоторых помещений из того, как часто они зябнут или потеют (*Martini*, 1953).

С тех пор прошло более 150 лет. Основные принципы медицинской статистики, в особенности клинико-терапевтических исследований, сегодня хорошо знакомы каждому врачу. Применение статистических и математических методов в биологии (и медицине) привело к биометрии; серьезное значение придается психометрии, социометрии, эконометрии и технометрии.

Обзор исходных материалов

Помимо ошибок округления при записях веса и сверх того фальсификации возраста, помимо субъективных ошибок оценивания и измерения персоналом лаборатории встречаются ошибки, которые совершаются умышленно вследствие заинтересованности опрашиваемого лица.

Большой процент стариков среди населения Болгарии якобы объясняется незнанием секрета их возраста и легкостью соединения действительных данных с завышенными. В странах, население которых преимущественно исповедует ислам, наблюдается значительное отклонение соотношения полов новорожденных от обычного. Там фиксируется заметное превышение числа мальчиков. Достаточно достоверное объяснение заключается в том, что в этих странах рождение девочки считается столь маловажным, что часто не регистрируется.

Надежность лабораторных методов

Известно, что результаты клинических и лабораторных исследований подвержены различного рода искажениям. Ошибки могут, например, появиться при получении и обработке материалов исследования. Так,

ошибки считывания не столь уж редки при измерении температуры тела, скорости оседания эритроцитов и фотометрическом анализе.

Знание степени надежности исследований, проведенных в клинической лаборатории, трудно переоценить для практической медицины.

Решение о том, указывает ли результат исследования на патологию или нет, опирается, с одной стороны, на точное знание надежности метода, а с другой - на точное знание нормы. Поскольку норма для здоровых людей в большинстве случаев имеет значительные отклонения от нормального распределения, приходится принимать 2,5%-е и 97,5%-е пределы выборочного распределения как клинические границы.

Надежность метода определить трудно, так как она обусловлена рядом факторов, которым от случая к случаю, в зависимости от практической медицинской цели и диагностического значения метода, придается различный вес.

Важнейшими критериями надежности служат:

1. **Специфичность** - способность обнаружения некоторых химических веществ без помех со стороны других веществ.

2. **Правильность** - способность точно количественно определять расход исследуемого материала (во избежание систематической ошибки!). Правильность контролируется тремя простыми методами:

- сравнительный опыт - сравнение методов производится за счет параллельного определения каким-то более точным (надежным) методом;

- опыт с добавкой - к исследуемому материалу добавляют известное количество анализируемого вещества;

- опыт со смесями - сыворотка или моча смешиваются в различных объемах содержания с высокими и низкими концентрациями анализируемых веществ.

3. **Прецизионность**, точность или воспроизводимость - способность регистрации случайной ошибки метода при обновлении реагентов, в различные дни различными лаборантками и в разных лабораториях, на основании размаха вариации, среднего квадратичного отклонения и коэффициента вариации. Если коэффициент вариации выше пяти, то необходим двукратный или трехкратный анализ. При трехкратном анализе следует предостеречь от отбрасывания значений, лежащих несколько в стороне; почти всегда от этого страдает точность анализа.

4. **Чувствительность** - характеризуется наименьшей абсолютной величиной, которая значимо отличается от нуля.

5. **Практическая проверка** в течение долгого времени. Здесь выясняются: степень трудности, аппаратная сложность, требуемое время, затраты.

Правильность и точность - важнейшие понятия для характеристики надежности измерений. Наряду со стандартным отклонением как мерой повторяемости необходимо в каждом случае производить хотя бы грубую оценку систематической оценки. На практике метод с малой систематической погрешностью и более высокой точностью следует предпочесть методу, который дает несмещенное среднее значение с невысокой точностью, иначе говоря: результат, близкий к истинному и имеющий малый разброс, определенно лучше того, который дает в среднем истинное значение, однако имеет значительный разброс. Ибо мы обычно вынуждены ограничиваться немногими измерениями.

Заболевание как предмет эксперимента и массовое явление

Опыт является решающим элементом врачебных знаний, будь то собранный воедино и изложенный опыт предыдущих исследователей или опыт, обобщенный теорией. Основой опыта и знаний, закономерностей и законов никогда не были единичные наблюдения, а всегда - сведения, полученные на основе массовых явлений. Только благодаря понятию массовости, которое является основой классической статистики, в познании создается такая ситуация, когда можно превзойти результаты отдельных наблюдений.

Только для массы, или для генеральной совокупности, больных (и тем самым для конкретного заболевания) могут быть сделаны категорические выводы: 70% пациентов после определенного лечения будут здоровы, 10% - получат рецидивы. Если из 100 больных 90 вылечились, это служит показателем, который как массовый признак приблизительно верен также и для следующих 100 больных.

Если при другой терапии выздоравливает только 70% и обе группы больных по своему составу совпадают по всем существенным влияющим факторам, то есть в отношении возраста, пола, серьезности болезни, телосложения, предрасположения и других входных переменных и влияющих факторов, то эти методы лечения можно сравнить друг с другом. Если это различие доли выздоравливающих для двух методов лечения повторяется для других лечебных учреждений или местностей, с другими врачами и при других прочих приводящих обстоятельствах, то результат можно считать пригодным к обобщению. Тогда станет обоснованным вывод о том, что метод лечения первый лучше, чем метод лечения второй. В будущем следует ожидать лучших результатов от первого метода, и второй метод отбрасывают. Только рассмотрение массовых явлений позволяет при благоприятных условиях сделать заключение о сравнении двух методов.

Замечания о клинических материалах больниц

1. Процентные соотношения пациентов с определенными болезнями, принятых в клинику, почти совсем неизвестны.

2. Возможности быть принятым в клинику у каждого пациента различны. Клинический материал по этой причине не является случайной выборкой. Известные и неизвестные факторы отбора содействуют тому, что в каждой клинике оказывается вполне определенный круг пациентов.

3. Возможными факторами отбора (селекции) являются вид и серьезность заболевания, другие болезни, возраст, пол, профессия, практика диагноза, квалификация врача при направлении больного в клинику, размеры расположение клиники.

4. Поэтому всегда можно обобщать только по частным гипотетическим генеральным совокупностям случаев, которые можно вообразить себе с ростом числа наблюдений при одинаковых условиях.

5. Группы пациентов той же клиники не сопоставимы, если у них различные шансы быть принятыми в клинику. Сопоставление возможно, если рассматриваемый признак не является причиной (поводом) для приема в клинику.

6. Взаимосвязь между болезнями определяется лучше всего при наблюдениях за ровесниками в течение всей их жизни.

7. Сводные данные из-за неудовлетворительной сопоставимости клинического материала отдельных клиник почти всегда непригодны.

Терапевтические сравнения

Необходимая предпосылка для терапевтического испытания некоторого лечебного средства - комбинированных препаратов и полипрагмазей (лечение разносторонними лечебными средствами) при появившихся симптомах болезни следует по возможности избегать - это наличие основы для сравнения. Она может быть получена:

1. из исхода заболевания: альтернатива - здоровье или смерть;
2. из числа выживших или срока улучшения;
3. из хода болезни и соответственно из достигнутого улучшения или остаточного дефекта. При острых инфекционных заболеваниях повышенную температуру тела всегда необходимо принимать во внимание как самый устойчивый симптом. Кроме того, учитывается картина крови (гемограмма).

Желательно в каждом случае иметь измеримые (количественные) критерии. Можно по аналогии с обычной в анализе технических данных терминологией различать и в медицине «мягкие» и «жесткие» параметры. «Мягкие» параметры - это сведения, полученные при анализе, такие, например, как кашель, одышка, которые в значительной мере зависят от мнения опрашиваемого пациента. «Жесткие» параметры - такие, например, как возраст, вес тела, рост, - являются в большинстве случаев данными лабораторного исследования. Оценка «мягких» параметров количественными значениями, как правило, не приводит к заметным результатам.

Критическая оценка результатов терапии, основывающаяся на сравниваемых наблюдениях, имеет задачу разграничить подлинные различия от спонтанных колебаний. Важнейшими предпосылками для применяемых с этой целью статистических методов являются: однородность пациентов, случайное распределение отдельных пациентов по отношению к различным способам лечения, а также повторяемость наблюдений.

Требование однородности отдельных объектов эксперимента (в нашем случае пациентов) наталкивается при терапевтическом сравнении на следующие трудности. Ни один больной не походит полностью на другого, страдающего тем же заболеванием. Состояние болезни полностью также никогда не повторяется. Только в случае хронического заболевания в течение болезни пациента повторяются отрезки времени со сходными состояниями.

Поэтому преимущественно для таких пациентов исследования ограничиваются, чаще всего на начальной стадии испытания лекарственных веществ, так называемыми индивидуальными терапевтическими сравнениями. При этом пациента лечат в течении следующих друг за другом одинаковых периодов болезни обоими сравниваемыми методами. Кроме обоих терапевтических периодов, в таком случае следует различать и контролировать свободные от специфической терапии предварительный, промежуточный и окончательный периоды.

В течение предварительного периода пациента лечат по чисто симптоматическим признакам. Все периоды должны длиться, пока не станет очевидным, что нельзя больше рассчитывать на изменение существовавшего до сих пор течения болезни. Картины болезни пациентов с острыми инфекционными заболеваниями очень похожи. Объединение различных пациентов в две группы однородных больных возможно. Оба коллектива проходят сравниваемые курсы лечения - так называемое коллективное терапевтическое сравнение.

Второе требование - о случайном распределении пациентов - при коллективном сравнении и соответственно распределении периодов наблюдения в индивидуальном сравнении (при лечении новым проверяемым медикаментом или при контрольном лечении) гарантирует равномерное распределение всех мешающих точной оценке причин в обеих сравниваемых группах. Тем самым в значительной мере ликвидируется создающий помехи эффект воздействия неконтролируемых причин. Серьезные искажения могут давать спонтанные выздоровления.

Часто для терапевтического сравнения применяют «чередующиеся ряды» (*Bleuler*), построенные так, что при распределении пациентов и соответственно периодов лечения по различным терапевтическим способам лечения чередуют их между контрольным методом и подлежащим оценке терапевтическим методом.

В случае «чередующихся рядов с выравниванием» выбирают или по принципу гарантированной случайности, например с помощью случайных чисел, или так, что первого больного, находящегося под наблюдением и лечащего, лечат одним средством, второго же - другим из двух сравниваемых медикаментов. С другой стороны, ввиду возможных неравномерностей такого случайного распределения при относительно малом количестве больных, выбор все-таки еще упорядочивают, в особенности по полу, возрасту, весу, стадии заболевания, сопутствующей болезни и т.д., и притом в соответствии с их значимостью и ранговой упорядоченностью. Прежде всего, выравнивают те признаки, которым приписывается большее влияние на течение болезни и на ее исход: при тифе, например, - возрасту, при дифтерите - дню болезни. С целью соблюдения

объективности врач, проведший выравнивание чередующегося распределения, должен быть отстранен, из осторожности, от последующей оценки результатов.

Принцип «выравниваемого чередования» заключается, следовательно, в том, что при формировании коллектива в основу кладут чисто случайное распределение, но в течение коротких промежутков времени устраняют биологически и антропологически обусловленные неравенства двух рядов, с тем, чтобы достичь большей аналогичности и сопоставимости обеих групп пациентов. Если для сопоставления располагают значительным количеством больных, то зачастую бывает достаточно распределить их в два ряда по дню их рождения - четным и соответственно нечетным дням месяца. Подлинно случайное распределение при однородном клиническом материале, само собой разумеется, превосходит любой чередующийся ряд с выравниванием. В случае незначительной разнородности клинического материала также не следует отказываться от выравнивания. Третье требование, о повторяемости наблюдений, накладывается особенно на временные трудности: некоторые важные признаки болезни нельзя произвольно часто и произвольно быстро последовательно наблюдать и измерять, потому что нельзя требовать произвольно частого обследования пациента. Другое требование, которое должно быть выполнено для достижения безупречной терапевтической оценки, - наличие признаков болезни и репрезентативных симптомов, которые позволяют количественно точно регистрировать состояние болезни: например, таких, как содержание сахара в крови по сравнению с ощущением боли. Субъективные симптомы могут вдобавок находиться под влиянием самообмана пациента, верящего в помощь врача; невольного и непреднамеренного внушающего воздействия врача на пациента, а также самовнушения врача при установлении, наблюдении и градации интенсивности симптома болезни, обусловленного его знанием того, что применено эффективное средство. Против непреднамеренного и невольного обмана оказывается действенным только «неосознанное проведение опыта», «неосознанное его построение» в форме просто или дважды слепого опыта (Martini, 1957; Schindel, 1962). Построение простого слепого опыта состоит в том, что больного, на котором должна быть испытана пригодность и эффективность медикамента, на протяжении всего испытания держат в неведении о сущности и составе средства, которое должно быть испытано. Сверх того, он по возможности должен находиться в неведении и относительно самого факта привлечения его к терапевтическому испытанию. По меньшей мере, необходимо утаивать от него тип средства, которое на нем испытывается, и если для него не составляет тайны факт самого испытания на нем средства, необходимо средство маскировать. При случае пациент должен быть введен в заблуждение ложным лекарством, иначе именуемым плацебо (фармакологически неэффективным веществом), с тем чтобы элиминировать его предубеждение за или против средства.

Известен случай, приведенный Jellinek (1994). Три лекарства от головной боли А, В, С и плацебо D испытывались на 199 пациентах. Каждый пациент получал, как только он жаловался на головные боли, в течение 14 дней определенный препарат. Доля успешно излеченных головных болей от общего числа составила 0,84 для А, 0,80 - для В, 0,80 - для С и 0,52 - для D. Три активных препарата не проявили, следовательно, каких-либо значительных отличий в отношении эффективности. При более детальном обследовании 79 лиц, на головной боли которых не сказался прием плацебо, доля успешного лечения составила 0,88 для А, 0,67 - для В и 0,77 - для С. Эти числа весьма различаются! Для остальных 120 пациентов, ощущавших подчас облегчение от головной боли после приема плацебо D, процентная доля успеха составляет 0,82 для А, 0,87 - для В, 0,82 - для С и 0,86 - для D. Если рассматривать этих пациентов, то все 4 препарата как будто обнаруживают одинаковую эффективность. Следовательно, целесообразно всем пациентам перед сравнением нескольких препаратов от головной боли давать плацебо, и пациентов, реагирующих на плацебо, при проведении прямого опыта исключить.

В среднем треть каждой группы пациентов реагирует на плацебо. Эта реакция наступает быстро, но длится недолго. Разброс велик. Доля положительно реагирующих на плацебо простирается при болях от 0 до 67%, при головных болях - от 46 до 73%. Даже, по меньшей мере, в 30% случаев дисменореи наблюдается реакция на плацебо. Плацебо не действуют на маленьких детей, в случае тяжелых острых болезней и в случаях органических заболеваний по специфическим причинам. Странным образом тесты на устойчивость к внушению не согласуются с реакцией на плацебо, хотя способ употребления (эликсир, таблетки, желатиновые капсулы) оказывает большое влияние.

Необъяснимы также определенные, обусловленные плацебо, клинические результаты и особенно результаты биохимического анализа. Некоторые врачи предпочитают так называемые «активные плацебо», которые содержат малое количество более эффективного вещества. Само собой разумеется, что активные плацебо можно применять только тогда, когда исключено, что малое количество активного вещества проявит противоположный эффект или вообще обнаружит другие более или менее сильно ослабленные воздействия. Часто от плацебо отказываются и дают стандартный препарат.

«Дважды слепой опыт» предьявляет по сравнению с обычным слепым опытом дополнительные требования. Не только больные, но также и врач (или врачи), наблюдающий и судящий о реакции больных, не должны знать, что вообще и что непосредственно дают больным - медикаменты или плацебо. Таким врачом не может быть лечащий врач, чтобы его недостаточная информированность о чем-либо, происходящем с его больным, ни в коем случае не сталкивалась бы с его ответственностью врача. Целесообразно, чтобы медикаменты давали сестры, во всяком случае, тот обслуживающий персонал, который их обычно раздает. Всего необычного следует избегать. Но еще более важным является то, чтобы и эти лица не были знакомы со средствами, которые они выдают больным. Очевидно, что таким образом достигается очень хорошая защита от непреднамеренного внушения. Стремление к такой значительной гарантии показывает, что возможны влия-

ния не только непосредственно на основании предубеждений или самовнушения больного, но также и косвенно, путем сознательного или непреднамеренного, для больного даже неощутимого, влияния лечащего врача.

Дважды слепой опыт необходимо применять, например, во всех психологических задачах, когда для установления субъективного критерия требуется суждение врача.

Чем больше значение имеют субъективные критерии в исследуемой проблеме, тем более показаний к применению дважды слепого опыта. Он не нужен, и достаточно простого слепого опыта, если характеристика симптома может быть осуществлена пациентом без участия врача, например при характеристике боли посредством высказываний: «стало лучше», «по-прежнему» или «хуже».

«Трижды слепой опыт». В этом случае врачу неизвестно, какое лекарство получает пациент, сестра не знает, что она дает больному, и больной не знаком ни врачу, ни сестре. Лучших результатов, чем при дважды слепом опыте, не удалось достичь и при таком построении эксперимента. Относительно «многократного» слепого опыта Шиндель (Schindel, 1965) заметил: «По-видимому, авторы думают, что после достижения достаточной «слепоты» включается оккультное зрение».

Объем выборки для клинического эксперимента

В каждом клиническом опыте, при любом сопоставлении двух методов лечения для определения надлежащего объема двух групп пациентов необходимо прежде всего ответить на три вопроса:

1. Чему должен быть равен риск обнаружения ложного различия двух методов лечения, которые на самом деле вообще не различаются? (Этот риск мы определим как уровень значимости α).

2. Как велик должен быть риск высказывания ложного суждения «нет значимого различия» о двух методах лечения, которые на самом деле отчетливо различаются? (Этот риск обозначают β).

3. Как велико должно быть наименьшее, но еще важное различие двух методов лечения? (Это различие обозначают Δ и указывают в процентах).

Обычными ответами на эти вопросы являются: 1) нуль; 2) нуль; 3) любое фактическое различие.

Теперь легко ответить на вопрос об объеме выборки: обе группы должны иметь бесконечно много пациентов! Из этого следует, что для получения подходящего объема выборки необходимо допустить оба риска; кроме того, различие не должно быть слишком малым. Задачу нахождения требуемого объема выборок лучше всего решать приближенным методом Шнейдермана (Schneiderman, 1964), который предполагает нормальное распределение.

Биологически активных веществ на основании альтернативных кривых «доза-эффект»

Препараты, предназначенные для фармацевтического применения и включающие фармакологические активные компоненты, испытывают на животных, растениях и микроорганизмах. Первый шаг состоит в том, что устанавливают вид кривой «доза-эффект». Под этим понимают геометрическое представление измеренных реакций в зависимости от дозы медикамента в системе координат, по оси абсцисс которой откладывается доза, а по оси ординат - реакция (чаще всего интенсивность или частота).

Различают альтернативные и количественные кривые «доза-эффект», в зависимости от того, альтернативную или количественную оценку реакции получают на их основе.

Пример альтернативного соотношения «доза-эффект»: в опытах на токсичность выборкам мышей вводят различные концентрации яда (токсина); по прошествии определенного времени подсчитывают, сколько мышей выжило, сколько умерло. Результатом опыта является «Да» или «Нет», «Все» или «Никто», следовательно, альтернатива.

Пример количественного соотношения «доза-эффект»: несколько групп каплунов получают каждая определенную дозу различно замешанных производных тестостерона; эффект измеряется увеличением длины и высоты гребешка. Результат опыта имеет, следовательно, количественное выражение.

В фармакологии и токсикологии важно понятие средней эффективности дозы (ED_{50}), под которой понимается доза, вызывающая эффект у половины лечящихся индивидов. Ее оценка осуществляется по альтернативным зависимостям «доза-эффект». По кривой накопленных процессов или накопленной функции распределения, для которой в большинстве случаев используют логарифмический масштаб по оси абсцисс, можно установить, у какого процента животных при этой и больших дозах обнаружен эффект и у какого процента при этой и меньших дозах не обнаружена реакция. Симптом может быть смерть или выживание (для ядов 50% - летальная доза, LD_{50} - доза, при которой погибает 50% подопытных животных).

Можно также контролировать другой симптом, как, например, неспособность к управлению автомобилем при алкогольных дозах (содержание алкоголя в крови в долях процента) или наступление наркоза при дозировании наркотизирующих веществ. ED_{100} - наименьшая доза, при которой следует ожидать 100%-го действия наркоза.

Определение ED_{50} (соответственно LD_{50}) в большинстве случаев происходит с помощью пробит-анализа. Поскольку этот метод требует значительного объема вычислений, разработан ряд более простых, более пригодных для обычных исследований способов, которые позволяют получить математическое ожидание и дисперсии по зависимости «доза-эффект». При трех нижеследующих условиях значение ED_{50} получают приближенно:

1. дозы симметрично сгруппированы относительно среднего значения (значения накопленных процентов определены от 0 до 100%);

2. отличие фаз друг от друга, или логарифм отношения для каждой из двух последовательных доз, должны поддерживаться постоянными;

3. отдельные дозы должны быть распределены по одинаковому числу индивидов.

Рекомендуется выбирать для каждой отдельной дозы максимум 6 индивидов, и если в распоряжении имеется больше индивидов - уменьшать разницу между дозами.

Оценка средней эффективности или летальной дозы по методу Спирмена-Кербера

Метод Спирмена-Кербера (Bross, 1950; Cornfield, Mantel, 1950; Brown, 1961) представляет собой приближенный непараметрический метод, который позволяет быстро получить очень хорошие оценки математического ожидания и стандартного отклонения. Если распределение симметрично, то оценивают значение медианы - медианную эффективную дозу или медианную летальную дозу, равные дозам, при которых у 50% подопытных животных обнаруживается реакция или наступает смерть. При упомянутых выше условиях и дополнительной гипотезе, что данный тип распределения скорее нормальный, чем логарифмически нормальный, справедливо

$$LD_{50} \text{ или } ED_{50} = m = x_k - d(S_1 - 1/2) \quad (1)$$

При этом x_k означает наименьшую дозу, начиная с которой всегда наблюдается 100%-ная реакция; d - отличие доз друг от друга; S_1 - суммарная доля реагирующих индивидов (при положительной реакции, см. Табл. 1.1).

Стандартное отклонение S_m , соответствующее ED_{50} , оценивают по формуле

$$SLD_{50} \text{ или } SED_{50} = s_m = d\sqrt{2S_2 - S_1 - S_1^2} \quad (2)$$

в которой S_2 - сумма непрерывно суммируемых накопленных долей реагирующих индивидов.

Пример

Таблица 1.1

Доза, мг/кг	Число умерших мышей	Доля умерших мышей	Накопленная доля умерших мышей
10	0	0	0
15	0	0	0
20	1	0,17	0,17
25	3	0,50	0,67
30	3	0,50	1,17
35	4	0,67	1,84
40	5	0,83	2,67
45	5	0,83	3,50
50 = x_k	6	1,00	4,50

d = интервал между дозами = 5

4,50 = S_1 , 14,52 = S_2

В Табл. 1.1 приведены результаты опыта по определению средней летальной дозы чрезвычайно сильно действующего анестезирующего средства. На дозу приходилось по 6 мышей.

$$m = x_k - d(S_1 - 1/2);$$

$$m = 50 - 5(4,5 - 0,5);$$

$$m = 30;$$

$$S_m = d\sqrt{2S_2 - S_1 - S_1^2 - 1/12};$$

$$S_m = 5\sqrt{2 \cdot 14,52 - 4,5 - 4,5^2 - 0,083};$$

$$S_m = 10,26.$$

Отсюда можно установить 90%-е доверительные границы для истинного значения:

$$m \pm 1,645 \cdot S_m = 30 \pm 1,645 \cdot 10,26$$

(распределение предполагается приближенно нормальным).

$$\text{верхн} = 30 + 16,88 = 46,88 \text{ мг / кг};$$

$$\text{нижн} = 30 - 16,88 = 13,12 \text{ мг / кг}.$$

Табл. 1.2

Доза, мгкг	Доза умерших животных
4	0/8=0
16	4/8 = 0,50
64	3/6=0,50
256	6/8=0,75
1024	8/8 1,00
$S = 2,75$	

Сами по себе эти критерии являются проверкой на чувствительность, при которой объект реагирует при превышении некоторого порога приблизительно так же, как наземная мина, реагирующая на сотрясение определенной интенсивности. Эти распределения отличаются незначительным размахом относительно их среднего значения. В большинстве случаев значения распределены примерно по нормальному закону. Для биоиспытаний характерным является то, что переход от линейной к логарифмической шкале доз приводит к «симметрированию» и «нормализации» распределения минимально эффективных доз. Если имеет место приближенно нормальное распределение, то m и s рассчитывают по формулам:

$$m = x_k - d(S - 1/2) \quad (3)$$

$$s_m = \frac{d}{100} \sqrt{\sum \frac{p_i}{n_i}} \quad (4)$$

Здесь приняты обозначения:

m - оценка логарифма ED_{50} или LD_{50} ;

x_k - логарифм наименьшей дозы, начиная с которой наблюдается 100%-я реакция;

d - логарифм отношения двух последовательных доз;

S - сумма долей реагирующих индивидов;

p_i - частота реакции для i -й дозы ($i = 0, 1, 2, \dots, k$) в процентах;

x_0 - логарифм наибольшей дозы, на которую не реагирует ни один реагент или животное. Следовательно, $p_0 = 0$ и $p_k = 100$;

n_i - число подопытных животных или реагентов, получивших i -ю дозу ($i = 1, 2, \dots, k$).

Рекомендуется применять одинаковые по объему выборки n_i . На практике иной раз трудно выполнить требование 1 - испытать при всех обстоятельствах, по крайней мере, одну дозу с полным отсутствием реакции и, по крайней мере, одну дозу с реакцией. В этих случаях оценивают x_0 или (и) x_k ; результаты, полученные в этом случае, менее надежны.

Пример

В Табл. 1.2 приведены результаты опытов по определению средней дозы слабо действующего анестезирующего средства.

$$\lg \frac{16}{4} = \lg 4 = 0,6021; \lg 1024 = 3,0103;$$

$$m = \lg 1024 - \lg 4(2,75 - 0,5);$$

$$m = 3,0103 - 0,6021 \cdot 2,25 = 1,6556;$$

$$\text{anti} \lg 1,6555 = 45,25; LD_{50} = 45,24 \text{ мг / кг}$$

$$s_m = \frac{\lg 4}{100} \sqrt{\frac{50 \cdot 50}{8-1} + \frac{50 \cdot 50}{6-1} + \frac{75 \cdot 25}{8-1}}$$

По выражению $m \pm 1,96 \cdot s_m$ можно оценить 95%-е доверительные границы.

m_b

$$2,0513; \text{anti} \lg 2,0513 = 112,54 \text{ мг.кг}$$

$$= 1,6556 \pm 1,96 \cdot 0,2019 = 1,2599; \text{anti} \lg i, 112,54 \text{ мг / кг}$$

m_n

Ради полноты следовало бы указать еще схему действия при проверке разности двух ED_{50} . Если имеются две средние эффективные дозы ED'_{05} и ED''_{50} со стандартными отклонениями s' и s'' , то стандартное отклонение разности $ED'_{05} - ED''_{50}$

$$s_{\text{разн}} = \sqrt{(s')^2 + (s'')^2} \quad (5)$$

Со статистической надежностью $s = 99$ действительное различие имеется, если справедливо

$$\left| ED_{50} - ED_{50}^* \right| \geq 2,58 \cdot s_{разн} \quad (6)$$

Для определения специфической биологической эффективности препарата на подопытных животных сравнивают его действие с действием стандартного препарата. Из отношения эффективности препарата к эффективности стандартного препарата получают, зная эффективность стандартного препарата, содержание препарата в международных единицах или миллиграмма биологически активного вещества. Можно указать при этом доверительные границы, в которых с большой вероятностью можно предполагать нахождение истинного значения, если только выполнены некоторые предложения.

Список литературы

1. **Костюкова Н. И.** Применение технологии *Data Mining* для решения задач оптимизации проектирования сложных технических систем // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота, 2010. № 5 (36). С. 60-61.
2. **Костюкова Н. И.** Принятие решений в условиях риска // Приложение к журналу «Открытое образование». М., 2010. С. 90-93.
3. **Костюкова Н. И.** Система принятия решений в области медицинской диагностики и выбора оптимальных решений по технологии *Data Mining* // Там же. С. 145-146.
4. **Костюкова Н. И.** Создание автоматизированной системы анализа технологии добычи данных для обнаружения сетевого вторжения // Там же. С. 149-151.
5. **Костюкова Н. И.** Создание новой технологии в среде *C++*, *JAVA* на базе вычисления группы, допускаемой дифференциальными уравнениями // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота, 2010. № 7 (38). С. 59-61.
6. **Костюкова Н. И.** Технология *Data Mining* в задачах исследования сетевого трафика // Приложение к журналу «Открытое образование». М., 2010. С. 148-149.
7. **Костюкова Н. И., Залевский А. А., Москвин Н. В.** Разработка системы поддержки принятия решений // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота, 2010. № 5 (36). С. 59-60.
8. **Костюкова Н. И., Кудинов А. Е.** Автоматизация научных исследований в области медицины с применением технологии *Data Mining* // Там же. № 3 (34). Ч. 1. С. 22-24.
9. **Костюкова Н. И., Кудинов А. Е.** Математические модели лечения с учетом эффективности // Там же. С. 17-21.
10. **Костюкова Н. И., Родин Е. В.** Система поддержки принятия решений для отраслей, связанных с риском // Там же. № 7 (38). С. 41-44.

УДК 504.064.36

Мария Анатольевна Пашкевич, Вера Анатольевна Петрова
Санкт-Петербургский государственный горный университет

СОСТОЯНИЕ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ В ЗОНЕ ВЛИЯНИЯ ГОРНО-ПЕРЕРАБАТЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ НА ПРИМЕРЕ ОАО «КОВДОРСКИЙ ГОК»[©]

Работа проведена при поддержке федеральной целевой программы
«Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

Одной из актуальных проблем современности является снижение загрязнения окружающей среды в горнопромышленных регионах. При добыче и переработке полезных ископаемых образуются значительные объемы твёрдых, жидких и газообразных отходов, составляющих до 70-80% объема всех промышленных отходов, - складирование, сброс и выброс которых приводит к загрязнению компонентов природной среды, а также к нарушению гидрологических, гидрогеологических и инженерно-экологических условий территорий, подверженных негативному воздействию горно-обогатительных комбинатов.

Ковдорский горно-обогатительный комбинат (Ковдорский ГОК) - крупное, градообразующее предприятие Мурманской области, один из наиболее значительных в России производитель железорудного концентрата, второй по объёмам добычи производитель апатитового концентрата в России и единственный в мире производитель бадделеитового концентрата. В результате деятельности Ковдорского ГОКа происходит образование и накопление пустой породы объемом 12,2 млн. м³/год; 8053 тыс. м³/год хвостов обогащения; выброс 13139 т/год загрязняющих веществ; сброс 43 млн. м³ сточных вод, в результате чего происходит полная трансформация компонентов природной среды в зоне негативного воздействия предприятия.

Снижение техногенной нагрузки на окружающую среду невозможно без точных знаний процессов, протекающих в наземных и водных экосистемах, без эколого-токсикологической оценки деятельности комбината, тем не менее до настоящего времени мониторинговые геоэкологические исследования Ковдорского района практически не проводились, а воздействие ОАО «Ковдорский ГОК» на окружающую среду контролируется преимущественно по стандартным показателям с позиций основных загрязнителей атмосферы и