

**В.Н.Разжевайкин, М.И.Шпитонков,
А.Н.Герасимов, М.В.Карасева**

**Использование корреляционной адаптометрии
для оценки эффективности лечения
на примере заместительной гормональной терапии**

Постановка задачи

В настоящее время для описания выраженности патологического состояния чаще всего используют отклонение средних (или иных, связанных с ней, таких, как медиана) величин показателей от нормы, а для проверки эффективности лечения - динамику этих показателей. Если в процессе лечения показатели приближаются к "норме", то лечение считается эффективным. При сравнительной оценке эффективности разных методов лечения более эффективным считают те, при которых этот эффект более выражен. С использованием такого подхода можно в определенной степени сравнивать и степень тяжести "однотипных" больных, так как при этом увеличение отклонения одного показателя от нормы обычно соответствует и увеличению отклонения других показателей. Однако во многих случаях в процессе лечения больной не столько вылечивается, сколько переводится из одного патологического состояния в другое. Сравнить же степень выраженности разных патологических состояний при помощи сравнения отклонений показателей от нормы при помощи этого подхода нельзя, так как разные патологические состояния проявляются в разной степени выраженности отклонений разных показателей. В связи с этим представляется актуальным использование и других методов анализа выраженности патологического состояния у группы

больных, в частности, основанных на применении метода корреляционной адаптометрии [1]. В рамках этого подхода было получено, что при выходе организма из состояния гомеостаза корреляционные связи между параметрами должны в целом увеличиваться. В связи с этим величина корреляционных связей между разными параметрами может служить проявлением выраженности тяжести заболевания [2]. В разных работах используются разные меры "веса корреляционного графа", например, сумма модулей коэффициентов корреляций, больших некоторой фиксированной величины [3]. Для рассматриваемых медицинских применений желательно использовать меру, которая бы корректно позволяла сравнивать среднюю выраженность корреляционной связи в группах разных численностей, в том числе и в небольших размерах. В связи с этим используемая мера $\mu(r)$ строилась следующим образом. Если в группе размера N выборочный коэффициент корреляции между двумя показателями равен r , то определяется величина $\xi = \Phi(r)$, где Φ - преобразование Фишера. Как известно [4], для нормально распределенных случайных величин математическое ожидание случайной величины ξ равно Φ - преобразованию от коэффициента корреляции R между изучаемыми параметрами, а дисперсия равна $1/(N - 2)$. Так как математическое ожидание квадрата случайной величины равно сумме квадрата математического ожидания и дисперсии, то $M(\xi^2) = \Phi^2(R) + 1/(N - 2)$. Следовательно, если положить $\mu(r) = \Phi^2(r) - 1/(N - 2)$, то математическое ожидание $\mu(r)$ равно $\Phi^2(R)$ и, следовательно, является корректной мерой тесноты корреляционной связи, не зависящей от размера выборки и позволяющей корректно проводить сравнение между группа-

ми разного объема. При этом если анализируется не одна корреляционная связь, а их некоторый набор, то величина $\Phi^{-1}(M(\mu(r)))$, где Φ^{-1} - обратное преобразование Фишера, есть корректная оценка среднеквадратичной величины коэффициентов корреляций по выборочным коэффициентам корреляций, поправленных на конечность выборки.

Так как указанные свойства распределения Фишера справедливы только для нормально распределенных случайных величин, то для корректного применения этой меры желательно, чтобы распределения были не слишком некомпактные, а группы - не слишком малые. Для некомпактно распределенных случайных величин с выскакивающими вариантами можно перейти от анализа исходных показателей к анализу рангов.

Описанный подход был применен для оценки эффективности заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в постменопаузе с циркуляцией волчаночного антикоагулянта без клинических проявлений антифосфолипидного синдрома. Необходимость этого была обусловлена тем, что в последние годы многоцентровые исследования указали на повышенный риск ряда ятрогенных эффектов ЗГТ, отсутствие первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на фоне длительной ЗГТ. В связи с этим все более активно обсуждается вопрос об обоснованности повсеместного назначения и определении длительности приема ЗГТ.

В рассматриваемом исследовании были использованы данные 42 женщин, получавших в течение года различные препараты ЗГТ. Основную группу женщин мы разделили на 3 клинические группы: 1-ая группа состояла из 11 человек, принимавших монотерапию эстрогенами, пре-

параты "Эстрофем" или "Дивигель"; во 2-ой клинической группе пациентки принимали ЗГТ, содержащие в качестве прогестагена, производные 19-норстероидов. В свою очередь она состояла из 2-х подгрупп: 2А подгруппа, 10 человек, принимали ЗГТ, содержащие в качестве прогестагена норэтистерон, препарат "Клиогест"; 2Б подгруппа, 10 женщин, принимала ЗГТ, содержащие в качестве прогестагена диеногест, препарат "Климодиен". 11 пациенток 3-ей группы принимали ЗГТ, содержащую в качестве прогестагена дидрогестерон, препарат "Фемостон 1/5". В группу сравнения вошли 18 относительно здоровых женщин в постменопаузе длительностью 2 и более года, не имеющих циркуляцию ВА и не принимающих препараты ЗГТ. У пациенток динамически (с интервалом в 3 месяца) контролировались следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ), модифицированный менопаузальный индекс (ММИ), уровень общего холестерина, уровень ферментов печени АСТ и АЛТ, показатели гемостазиограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, проба с ядом гадюки для определения циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА), показатели тромбоэластографии (ТЭГ), исследование функциональной активности тромбоцитов с АДФ и ристомицином, внутрисосудистое свертывание крови оценивалось посредством определения растворимого комплекса мономеров фибрина).

При анализе распределения исследуемых показателей было получено, что показатели с "выскакивающими" вариантами отсутствовали. При стандартном анализе динамики средних величин показателей было получено, что в ходе лечения наблюдалась нормализация средних показателей (см.рис.1).

Рис. 1: Динамика уровня общего холестерина в 3-х клинических группах на фоне ЗГТ и в группе сравнения.

Наиболее выраженные позитивные эффекты наблюдались в первые 6 месяцев лечения, за вторые 6 месяцев лечения улучшение было выражено меньше или отсутствовала. Сходная динамика наблюдалась и у других исследованных показателей. При анализа динамики коэффициентов корреляции была получена другая картина.

Таким образом, выраженность корреляционных связей в течение первых 6 месяцев в целом снижалась, в то время как в течение вторых 6 месяцев повышалась и, в результате, достигла величин, больших исходного уровня. Это свидетельствует о чрезмерной продолжительности годового курса ЗГТ для рассматриваемой группы и целесообразности перехода к полугодовому курсу, так как в первые полгода лечения наблюдалась выраженная динамика нормализации средних величин показателей и снижения выраженности корреляционных связей, а во вторые полгода лечения положительная динамика в средних показателях была мало выражена, а веса корреляционного графа

Рис. 2: Динамика среднеквадратичного коэффициента корреляции в 3-х клинических группах на фоне ЗГТ и в группе сравнения.

росли. В группе сравнения, не получавшей ЗГТ, нормализация средних показателей была выражена в значительно меньшей степени, однако вес корреляционного графа по окончании лечения не превысил исходный уровень. В этой группе лечение в основном сводилось к коррекции образа жизни, и полученная динамика соответствует схеме лечения с маловыраженным положительным эффектом, но без отрицательных побочных явлений. Используемый метод также позволил сравнить клиническую эффективность разных лекарственных средств, используемых при ЗГТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (коды проектов 03-01-00-678 и 04-01-00-309).

ЛИТЕРАТУРА

1. Разжевайкин В.Н., Шпитонков М.И. Вопросы эволюционного моделирования в задачах корреляционной адаптометрии. М.: ВЦ РАН, 1995, 38 с.
2. Разжевайкин В.Н., Шпитонков М.И., Герасимов А.Н. Применение метода корреляционной адаптометрии в медико-биологических задачах. // Исследование операций (модели, системы, решения). М.: ВЦ РАН, 2002, с. 51-55.
3. Разжевайкин В.Н., Шпитонков М.И. Эволюционное моделирование в задаче корреляционной адаптометрии. // Жур. вычислит. матем. и математич. физ., 2003, т.43, №2, с. 308-320.
4. Крамер Г. Математические методы статистики. М.: Мир, 1975, 648 с.