

1. Двумерное гамма распределение

К модели двумерного гамма распределения пришлось обратиться в связи с тем, что по анализу усредненных иммунологических характеристик не удалось выявить значимых различий в работе иммунитета онкологических больных с разными формами прогрессирования заболевания. Оказалось, что эффект лечения в большей степени зависит не от того, каким ресурсом обладает иммунитет, а от того, насколько интенсивно этот ресурс задействован.

1.1. Аддитивная модель

Рассмотрим три независимые гамма распределенные случайные величины X_0, X_1, X_2 с параметром масштаба, равным 1, и параметрами экстенсивности, равными $\lambda_0, \lambda_1, \lambda_2$, и построим из них две случайные величины

$$Y_1 = X_0 + X_1, \quad Y_2 = X_0 + X_2,$$

которые за счет аддитивности гамма распределения останутся гамма распределенными с параметрами $\gamma(1, \lambda_0 + \lambda_1)$ и $\gamma(1, \lambda_0 + \lambda_2)$, но окажутся коррелированными:

$$\rho = \rho(Y_1, Y_2) = \frac{\lambda_0}{\sqrt{(\lambda_0 + \lambda_1)(\lambda_0 + \lambda_2)}},$$

так как $\mathbf{E}Y_1Y_2 - \mathbf{E}Y_1\mathbf{E}Y_2 = \mathbf{E}(X_0 + X_1)(X_0 + X_2) -$

$$\begin{aligned} -(\lambda_0 + \lambda_1)(\lambda_0 + \lambda_2) &= \mathbf{D}X_0 + (\mathbf{E}X_0)^2 + \lambda_0\lambda_1 + \lambda_0\lambda_2 + \lambda_1\lambda_2 - \\ &-(\lambda_0 + \lambda_1)(\lambda_0 + \lambda_2) = \lambda_0. \end{aligned}$$

Посмотрим на это с другой стороны: предположим, что имеются две гамма распределенные случайные величины Y_0 и Y_1 с единичными параметрами масштаба, экстенсивностями

$$\Lambda_1 = \lambda_0 + \lambda_1, \quad \Lambda_2 = \lambda_0 + \lambda_2$$

и коэффициентом корреляции ϱ . Параметры скрытых экстенсивностей могут быть выражены следующим образом:

$$\lambda_0 = \varrho\sqrt{\Lambda_1\Lambda_2}, \quad \lambda_1 = \Lambda_1 - \varrho\sqrt{\Lambda_1\Lambda_2}, \quad \lambda_2 = \Lambda_2 - \varrho\sqrt{\Lambda_1\Lambda_2}.$$

1.2. Плотность двумерного гамма распределения

Совместная плотность независимых гамма распределенных случайных величин X_0, X_1, X_2 имеет вид:

$$f_3(x_0, x_1, x_2) = Cx_0^{\lambda_0-1}x_1^{\lambda_1-1}x_2^{\lambda_2-1}e^{-(x_0+x_1+x_2)},$$

$$C = \frac{1}{\Gamma(\lambda_0)\Gamma(\lambda_1)\Gamma(\lambda_2)}, \quad x_0, x_1, x_2 > 0.$$

Введем новые переменные

$$\begin{cases} u = x_0 + x_1 \\ v = x_0 + x_2 \\ t = x_0 \end{cases} \iff \begin{cases} x_0 = t \\ x_1 = u - t \\ x_2 = v - t \end{cases}$$

с Якобианом преобразования

$$|J| = \begin{vmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 \\ 0 & 0 & 1 \end{vmatrix} = 1.$$

Таким образом, обозначая через $T = \min(u, v)$, получаем выражение для совместной плотности Y_1, Y_2 :

$$f_2(u, v) = C_1 \int_0^T t^{\lambda_0-1} (u-t)^{\lambda_1-1} (v-t)^{\lambda_2-1} e^{-(u+v-t)} dt.$$

Пусть $u < v$. Разложим экспоненту в ряд $e^t = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{t^n}{n!}$, вынесем за знак

интеграла $C_2 = \frac{1}{n!}e^{-(u+v)}$.

$$f_2(u, v) = C_1 C_2 \sum_{n=0}^{\infty} \int_0^u t^{n+\lambda_0-1} (u-t)^{\lambda_1-1} (v-t)^{\lambda_2-1} dt.$$

Если заменить $C_1 C_2 = C_{12}$ и t на su , то получим $f_2(u, v) =$

$$\begin{aligned} &= C_{12} \sum_{n=0}^{\infty} u^{r(n)-1} v^{\lambda_2-1} \int_0^1 s^{n+\lambda_0-1} (1-s)^{\lambda_1-1} \left(1 - \frac{su}{v}\right)^{\lambda_2-1} ds = \\ &= C_{12} \sum_{n=0}^{\infty} C_3(n) C_4(n) {}_2F_1\left(\alpha, \beta; \gamma, \frac{u}{v}\right), \text{ где } r(n) = n + \lambda_0 + \lambda_1, \\ {}_2F_1(\alpha, \beta; \gamma, z) &= \frac{\Gamma(\gamma)}{\Gamma(\beta)\Gamma(\gamma-\beta)} \int_0^1 t^{\beta-1} (1-t)^{\gamma-\beta-1} (1-tz)^{-\alpha} dt \end{aligned}$$

гипергеометрическая функция Гаусса,

$$\begin{aligned} C_3(n) &= u^{n+\lambda_0+\lambda_1-1} v^{\lambda_2-1}, \quad C_4(n) = \frac{\Gamma(\beta)\Gamma(\gamma-\beta)}{\Gamma(\gamma)}, \\ \alpha &= -\lambda_2 + 1, \quad \beta = \lambda_0 + n, \quad \gamma = \lambda_0 + \lambda_1 + n. \end{aligned}$$

Выражение совместной плотности может использоваться для оценки параметров $\lambda_0, \lambda_1, \lambda_2$ по методу максимального правдоподобия.

1.3. Пример из иммунологии

В обследовании участвовали 160 больных, которые проходили лечение и состояли на учете в отделении биотерапии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им.проф. Н.Н.Петрова с 1998 по 2006 гг. В процессе вакцинотерапии и дальнейшего наблюдения больных осуществляли мониторинг состояния иммунной системы.

Относительное и абсолютное количество клеток, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, CD25, CD38, CD71, CD95, HLA DR антигены определяли методом непрямой иммуофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) M, G,

А оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) - методом осаждения полиэтиленгликолем. Для оценки функциональной активности Т-клеток изучали спонтанную активность мононуклеаров, пролиферативный ответ на митоген конканавалин А (КонА) и фитогемагглютинин (ФГА), спонтанную НСТ-активность фагоцитов, фагоцитоз моноцитами и нейтрофилами частиц латекса (ФЧ-фагоцитарное число), интенсивность которого выражалась через индексный показатель (ФИ) активности этих клеток.

Таблица 1. Оценка параметров по ММ.

IgG	Группа	
параметр	адьювантная	лечебная
B_0	1.27	2.4
Λ_0	10.37	5.58
B_1	1.33	1.93
Λ_1	9.99	6.83
ϱ	0.23	0.5
λ_0	2.33	3.091
λ_1	8.04	2.45
λ_2	7.66	3.74

Исследования проводили перед вакцинацией (нулевая точка), перед каждой вакцинацией (точки с 1-й по 5-ю), через 1, 3, 6 и 12 месяцев после завершения вакцинации (с 6-й по 9-ю точки). Исходно больных подразделяли на адьювантную и лечебную группы, а по итогам наблюдения – на группы с прогрессированием заболевания и с ремиссией. Адьювантный (adjuvans) означает вспомогательный (о методе, лекарственном средстве и т.п.). В адьювантной группе вакцинация проводилась в профилактической целью [?].

Таким образом, могут быть рассмотрены пары положительно коррелированных признаков, относящихся к разным временным точкам, для ко-

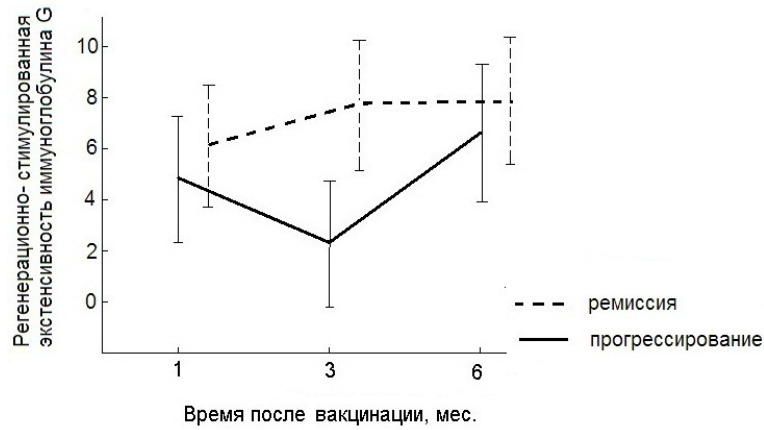


Рис. 1. Динамика РСЭ после вакцинации.

торых не отвергается гипотеза согласия с гамма распределением, и оценены параметры λ_0 , λ_1 , λ_2 , интерпретируемых как базовая, апоптозно-эффекторная (АЭЭ) и регенерационно-стимулированная экстенсивность (РСЭ).

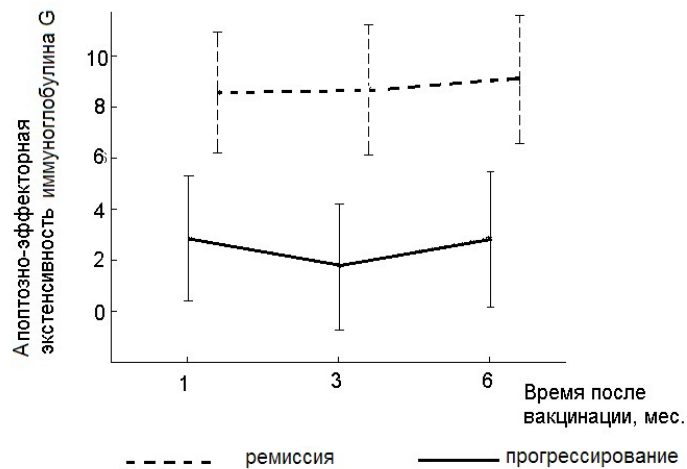


Рис. 2. Динамика АЭЭ после вакцинации.

Оценки параметров по ММ (метод моментов) и ММП (метод максимального правдоподобия) позволили выявить значимые отличия в динамике иммуноглобулина класса G, циркулирующих иммунных комплексов и клеток-киллеров для разных с прогностической точки зрения групп.

Например, в табл. 1 представлены оценки параметров по ММ двумерного гамма распределения концентрации иммуноглобулинов IgG в адьювантной и лечебной группах в нулевой и первой точках. Основное различие наблюдается по характеристикам апоптозно-эффекторной и регенерационно-стимулированной экстенсивности, которые значимо ниже в группе больных с метастазами.

На рис. 1 - 2 представлены значения регенерационно-стимулированной и апоптозно-эффекторной экстенсивности, построенные по приращениям иммуноглобулина класса G в точках 0 и 1, 1 и 2, 2 и 3, в группах больных, у которых заболевание прогрессирует, и у больных с устойчивой ремиссией. На графиках хорошо видно, что в более благополучной группе больных с устойчивой ремиссией значения апоптозно-эффекторной экстенсивности, и регенерационно-стимулированной экстенсивности существенно выше во всех точках наблюдений. Сниженный уровень ААЭ и ЗСЭ у больных с прогрессированием заболевания может означать ослабление иммунитета по его реактивности.

1.4. Задание для самостоятельной работы

Промоделировать две популяции, характеризуемые двумерными гамма распределениями на основе аддитивной модели с разными значениями параметра формы λ_0 . Параметры масштаба и λ_1 , λ_2 выбрать таким образом, чтобы различия между средними были незначимыми. Оценить параметры по методу моментов.