

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО ЗНАЧЕНИЯМ СТАТИСТИЧЕСКИХ ФУНКЦИОНАЛОВ, ВЫЧИСЛЕННЫХ ПО СОВОКУПНОСТИ ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ

DOI: 10.17691/stm2017.9.4.03

УДК 612.12–073.584:616–07:519.21

Поступила 9.03.2016 г.

© Л.П. Коган, к.ф.-м.н., доцент кафедры общей физики и теоретической механики¹;
 Д.И. Кислицын, к.т.н., доцент кафедры информационных систем и технологий¹;
 О.В. Красникова, к.б.н., доцент кафедры общей химии²;
 И.А. Медяник, д.м.н., старший научный сотрудник³;
 А.С. Гордецов, д.х.н., профессор, зав. кафедрой общей химии²

¹Нижегородский государственный архитектурно-строительный университет, Н. Новгород, 603950, ул. Ильинская, 65;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, Н. Новгород, 603155, Верхне-Волжская набережная, 18/1

Цель исследования — выявление возникающих при заболевании характерных изменений в свойствах статистических функционалов, вычисленных по совокупности инфракрасных (ИК) спектроскопических параметров крови, отвечающей анализу крови отдельно взятого пациента.

Материалы и методы. Проведено простое слепое проспективное когортное исследование в группе 43 больных злокачественными образованиями головного мозга, находившихся на лечении в Нижегородском межобластном нейрохирургическом центре и в Приволжском федеральном медицинском исследовательском центре в период с 2009 по 2013 г. Всем больным выполняли ИК-спектроскопию сыворотки крови. На основе полученных ИК-параметров крови рассчитаны значения статистических функционалов для каждого отдельного пациента.

Результаты. Установлено наличие статистических функционалов, способных значительно изменять свои свойства при появлении в данных анализов крови конкретного пациента даже небольшого случайного слагаемого, обусловленного влиянием патологии и статистически не зависящего от параметров, которые отмечаются при нормальном состоянии здоровья.

Заключение. Подтверждена гипотеза о возникновении при патологии характерных изменений в свойствах статистических функционалов, вычисленных по совокупности ИК-спектроскопических параметров крови, отвечающей анализу крови отдельно взятого пациента. Определены численные границы значений указанных функционалов, позволяющие делать выводы о высокой вероятности наличия либо отсутствия патологии в организме пациента.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия крови; плотность вероятности, характеристическая функция.

Как цитировать: Kogan L.P., Kislytsyn D.I., Krasnikova O.V., Medyanik I.A., Gordetsov A.S. Diagnosis of a disease using the values of statistical functionals calculated from infrared spectroscopic parameters of blood. *Modern Tehnologies in Medicine* 2017; 9(4): 25–35, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.4.03>

English

Diagnosis of a Disease Using the Values of Statistical Functionals Calculated From Infrared Spectroscopic Parameters of Blood

L.P. Kogan, PhD, Associate Professor, Department of General Physics and Theoretical Mechanics¹;

D.I. Kislytsyn, PhD, Associate Professor, Department of Information Systems and Technologies¹;

O.V. Krasnikova, PhD, Associate Professor, Department of General Chemistry²;

Для контактов: Коган Лев Петрович, e-mail: l_kog@list.ru

I.A. Medyanik, DSc, Senior Researcher³;

A.S. Gordetsov, DSc, Professor, Head of the Department of General Chemistry²

¹Nizhny Novgorod State University of Architecture and Civil Engineering, 65 Ilinskaya St., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

³Privolzhsky Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 18 Verkhne-Volzhsкая naberezhnaya St., Nizhny Novgorod, 603155, Russian Federation

The aim of the study was to identify the characteristics of statistical functionals calculated from the set of infrared (IR) spectroscopic parameters of the blood obtained from a blood sample of a patient.

Materials and Methods. A single-blind prospective cohort study was conducted in 43 patients with malignant brain formations hospitalized in the Nizhny Novgorod Interregional Neurosurgical Center and at the Privolzhsky Federal Medical Research Center between 2009 and 2013. The patients' blood serum samples were analyzed using IR spectroscopy. Based on the obtained IR parameters of the blood, the values of statistical functionals for each individual patient were calculated.

Results. We found that the statistical functionals could significantly change their properties even in the presence of a small random factor associated with the disease and statistically independent of the parameter values typical for normal health.

Conclusion. The hypothesis of characteristic changes in the statistical functionals (calculated from the set of IR spectroscopic parameters of blood) reflecting the individual blood analysis of a patient is confirmed. The numerical limits of the values of these functionals are determined. The presented approach allows one to conclude with a high probability on the presence or on the absence of the disease in the tested individual.

Key words: IR spectroscopy of blood; probability density; characteristic function.

С точки зрения математики значения любых измеряемых при проведении анализов параметров человеческого организма являются случайными величинами (СВ). Очевидно, что всякая возникающая патология приводит к суммированию СВ, отвечающих нормальному состоянию здоровья, с СВ, связанными собственно с влиянием болезни. Представляется обоснованным утверждение, что отвечающие такому влиянию изменения биологических процессов в организме человека, по крайней мере на ранней стадии развития заболевания, будут статистически не зависимыми (или весьма слабо зависимыми) от процессов нормальной жизнедеятельности. Следовательно, это свойство должно иметь место и для указанных слагаемых, отвечающих результатам проводимых медицинских исследований.

Ранее нами был представлен метод математической обработки данных, полученных при обработке инфракрасных (ИК) спектров пациентов с вибрационной болезнью [1]. В продолжение исследований был проведен математический анализ ИК-спектров больных с опухолями головного мозга. В настоящей работе применена усовершенствованная версия методики [1] (математический аппарат в модифицированном виде, отвечающий [1], подробно изложен в работе [2]).

Цель исследования — выявление возникающих при заболевании характерных изменений в свойствах статистических функционалов, вычисленных по совокупности ИК-спектроскопических параметров крови, отвечающей анализу крови отдельно взятого пациента.

Материалы и методы. Проведено простое слепое проспективное когортное исследование в группе 43

больных злокачественными образованиями головного мозга, находившихся на лечении в Нижегородском межобластном нейрохирургическом центре и в Приволжском федеральном медицинском исследовательском центре Минздрава России в период с 2009 по 2013 г.

Всем больным выполняли ИК-спектроскопию сыворотки крови [3].

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом Приволжского федерального медицинского исследовательского центра. От каждого пациента получено информированное согласие.

В соответствии с результатами, опубликованными в работах [1, 2], мы сочли правомерным предположить, что биологические величины, измеряемые с целью обнаружения заболевания, могут рассматриваться как сумма случайных слагаемых вида

$$x(j) = x_1(j) + x_2(j), \quad (1)$$

где $x_1(j)$ и $x_2(j)$ — статистически не зависимые вещественные дискретные случайные процессы (случайные последовательности) от дискретной переменной $j = 1, 2, \dots, N$, равной номеру измеряемого параметра.

Полагаем, что случайная последовательность $x_1(j)$ отвечает нормальному состоянию организма, тогда как дискретный «слабый» процесс $x_2(j)$, как правило, меньший по сравнению с $x_1(j)$, за исключением отдельных пиковых значений, — это флуктуации, связанные с возникновением патологии. Непосредственно изме-

ренными могут быть только значения $x(j)$, совпадающие с $x_1(j)$ при отсутствии болезни. Любая реализация процесса $x=x(j)$ отвечает серии значений $x(1), x(2), \dots, x(N)$, полученной для одного и того же пациента по результатам одного анализа.

Подчеркнем, что указанное предположение о статистической независимости значений СВ x_1 и x_2 является единственной гипотезой, применяемой в данной работе. Подтверждением ее правильности послужили результаты проведенных ниже расчетов, связанных с математической обработкой больших массивов накопленных экспериментальных данных. Применяемый при этом алгоритм сам по себе не связан с указанной гипотезой, роль которой сводится только к объяснению получаемых закономерностей.

Для каждой серии $x(1), x(2), \dots, x(N)$ мы разбиваем область значений $[x_{min}, x_{max}]$, где границы являются минимумом и максимумом значений СВ x для данной серии, на число интервалов с одинаковой длиной Δ :

$$N_0 = \frac{x_{max} - x_{min}}{\Delta} \gg 1. \quad (2)$$

Величина Δ , одна и та же для всех реализаций, будет задана далее при проведении численного счета. Значение N_0 является СВ, своей для каждого отдельного анализа.

Сопоставим СВ x с другой СВ w , равной номеру m интервала с границами

$$x_{min} + m\Delta \leq x < x_{min} + (m+1)\Delta, \quad 0 \leq m \leq N_0 - 1, \quad (3)$$

в который попадает полученное при измерениях значение x . Соответствующая плотность вероятности $\rho(w)$ может быть записана в следующем виде:

$$\rho(w) = \sum_{m=1}^{N_0} P_m \delta(w-m). \quad (4)$$

Здесь любой коэффициент P_m — вероятность попадания значения x в интервал вида (3) с номером m , а $\delta(w-m)$ — дельта-функция Дирака. Для значений P_m выполняется условие нормировки: $\sum_{m=1}^{N_0} P_m = 1$. По аналогии определяются плотности вероятности $\rho_{1,2}(w)$ для СВ $x_{1,2}$, отвечающих случайным процессам $x_{1,2}(j)$.

Подчеркнем, что зависимости $\rho(w)$, $\rho_1(w)$ и $\rho_2(w)$ отвечают совокупности значений случайных процессов $x(j)$, $x_1(j)$ и $x_2(j)$ соответственно, рассматриваемых для ограниченного количества значений индекса $j=1, 2, \dots, N$. Поэтому сами указанные плотности вероятности являются случайными функциями от переменной w , своими для любой серии значений $x(j)$, т.е. для каждого отдельного анализа.

С учетом независимости $x_1(j)$ и $x_2(j)$ величину $\rho(w)$, отвечающую выбранному отрезку реализации $x(t)$, запишем в следующем виде:

$$\rho(w) = \int_{-\infty}^{+\infty} \rho_1(w-w') \rho_2(w') dw' = \int_{x_{min}}^{x_{max}} \rho_1(w-w') \rho_2(w') dw'. \quad (5)$$

Предлагаемая методика будет работать при условии, что ширина распределения $\rho_2(w)$, оставаясь величиной, существенно меньшей горизонтального масштаба изменения плотности вероятности $\rho_1(w)$, тем не менее с большой вероятностью значительно пре-

восходит размер мелкомасштабных флюктуаций данной функции. (Справедливость такого предположения подтверждается результатами дальнейших численных расчетов.) Заметим, что интегрирование вида (5) можно рассматривать как усреднение множителя $\rho_1(w-w')$ по плотности вероятности $\rho_2(w')$. Очевидно, что при рассматриваемых условиях по итогам такого усреднения амплитуда указанных мелкомасштабных флюктуаций должна значительно уменьшиться.

На рис. 1, а черной кривой схематически показано распределение плотности вероятности $\rho(w)=\rho_1(w)$ при условии, что $x_2(j)$ тождественно равно 0. Синей линией изображена (также схематически) «усредняющая» плотность вероятности $\rho_2(w)$, отвечающая наличию патологии. Для наглядности обе функции заданы непрерывными, в то время как в настоящей статье рассматриваются их дискретные аналоги. На рис. 1, б показана схематическая плотность вероятности $\rho(w)$ при существовании процесса $x_2(j)$. Очевидно, что при достаточно большом значении N в качестве признака наличия процесса $x_2(j)$ может рассматриваться существенно более гладкий вид величины $\rho(w)$, отвечающей конкретному анализу крови, по сравнению с типичным видом аналогичного распределения в случае, когда точно известно, что $x_2(j)$ тождественно равно 0.

Такого рода различие, с точки зрения математики, должно приводить к фиксируемым изменениям свойств отвечающего функции $\rho(w)$ преобразования Фурье или, что то же самое, характеристической функции вида

$$L(p) = \int_{-\infty}^{+\infty} \rho(w) \exp(ipw) dw = \sum_{m=1}^{N_0} P_m \exp(ipm). \quad (6)$$

Данная функция — своя для любого анализа крови и, очевидно, является случайным процессом от безразмерной Фурье-переменной p . Как известно, преобразование Фурье весьма сильно зависит от степени гладкости прообраза, роль которого играет случайная функция $\rho(w)$. Поэтому оно с высокой вероятностью может оказаться чувствительным к факту существования либо отсутствия мелкомасштабных флюктуаций коэффициентов P_m (более подробно см. [1]).

Отметим, что при переходе от случайного процесса (1) к исследованию нелинейного процесса

$$X(j) = \sin[x(j)] \quad (7)$$

отличия свойств функций $L(p)$ при наличии и при отсутствии слагаемого $x_2(j)$ в уравнении (1) могут только увеличиться. Действительно, с учетом свойств плотности вероятности функций от СВ [5] несложно показать, что отвечающая СВ X вида (7) плотность вероятности $\rho_X(w)$ оказывается пропорциональна множителю $1/\sqrt{1-w^2}$, т.е. содержит интегрируемые особенности в граничных точках области значений аргумента $w \in [-1, 1]$. Следовательно, при значениях w , близких к единице, амплитуда мелкомасштабных флюктуаций резко возрастает. Соответственно возрастает и различие свойств Фурье-образа $L(p)$ при отсутствии или, наоборот, при наличии заболевания.

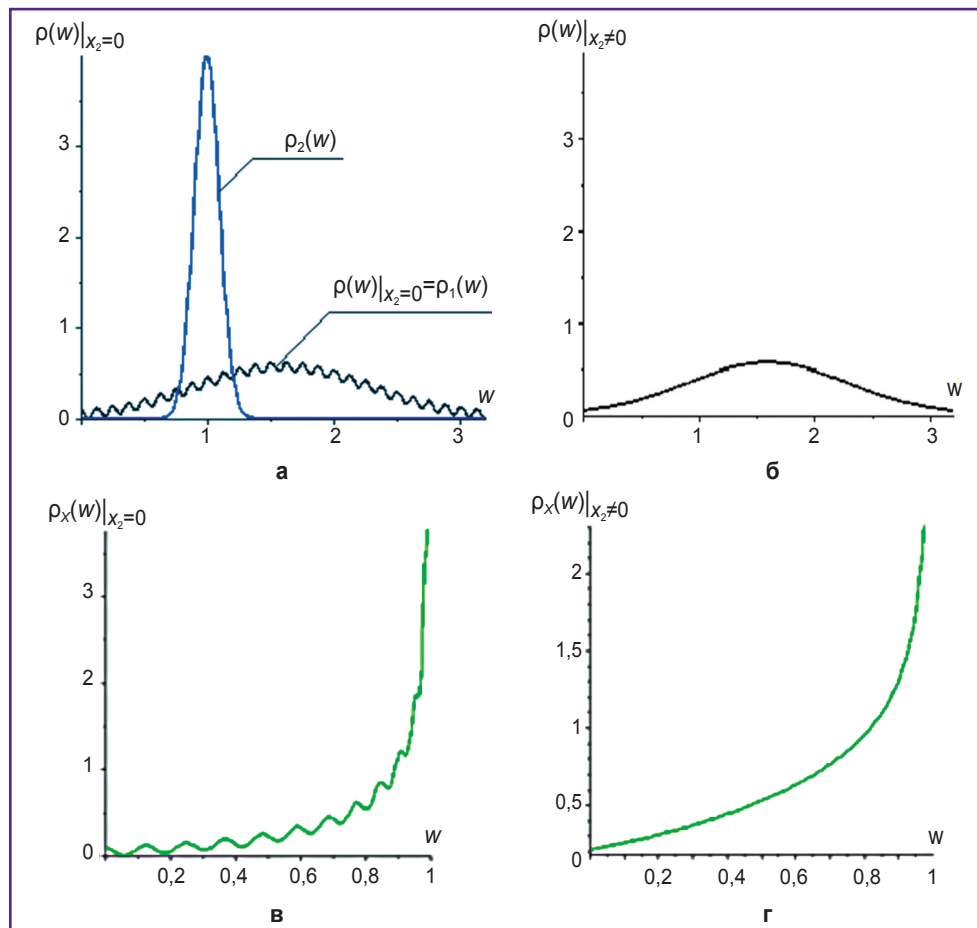


Рис. 1. Различие степени шероховатости схематических графиков плотности вероятности измеряемой биологической случайной величины при отсутствии и при наличии патологии:

- а** — схематический график плотности вероятности значений измеряемой случайной величины для нормального состояния организма (*широкая черная кривая* $\rho(w)=\rho_1(w)$, отвечающая условию $x=x_1(j)$ и соответственно $x_2(j)=0$ при всех j) и график плотности вероятности, отвечающий флуктуациям измеряемых биологических параметров, связанным исключительно с наличием патологии (*синяя кривая* $\rho_2(w)$, соответствующая $x_2(j)\neq 0$);
- б** — схематический вид плотности вероятности $\rho(w)$ измеряемой биологической случайной величины при существовании патологии, когда в общем случае $x_2(j)\neq 0$ и $x=x_1(j)+x_2(j)$;
- в** — схематический вид плотности вероятности для случайной величины $X=\sin(x)$ при отсутствии патологии, когда $x=x_1(j)$ и тождественно $x_2(j)=0$;
- г** — схематический вид плотности вероятности для случайной величины $X=\sin(x)$ при наличии патологии, когда $x_2(j)\neq 0$ и $x=x_1(j)+x_2(j)$

На рис. 1, в при $w \geq 0$ схематически показана плотность вероятности $\rho_x(w)$ при условии, что $x_2(j)$ тождественно равно 0, а на рис. 1, г — при существовании процесса $x_2(j)$. Кривые для $\rho_x(w)$ на рис. 1, в и на рис. 1, г математически точно соответствуют графикам функции $\rho(w)$ на рис. 1, а (*черная кривая*) и рис. 1, б. Из сопоставления данных рисунков вполне очевидна значительно более высокая степень шероховатости кривой на рис. 1, в по сравнению с рис. 1, а и, как следствие, гораздо большее отличие рис. 1, в от рис. 1, г, чем рис. 1, а от рис. 1, б. Поэтому с достаточно высокой вероятностью существенно сильнее будет различие и между соответствующими рис. 1, в и рис. 1, г

Фурье-образами $L(p)$ по сравнению с теми же функциями-аналогами, но относящимися к рис. 1, а и рис. 1, б.

Результаты и обсуждение. Получены графики характеристических функций, построенных по данным ИК-исследования сыворотки крови [3], проведенного в соответствии с работой [4] (рис. 2–4). Каждая кривая соответствует одному анализу для одного человека и построена по 13 значениям отношений высот пиков полос поглощения ($\text{см}^{-1}/\text{см}^{-1}$): 1 — 1165/1160, 2 — 1165/1070, 3 — 1165/1150, 4 — 1165/1140, 5 — 1040/1070, 6 — 1165/1130, 7 — 1070/1025, 8 — 1165/1050, 9 — 1165/1025, 10 — 1100/1050, 11 — 1170/1150, 12 — 1170/1160, 13 — 1125/1165.

Разумеется, такое число значений очень мало для построения «настоящей» гистограммы, позволяющей строить распределение, незначительно изменяющееся при переходе к другой реализации измеряемой СВ. Но в рамках предлагаемой методики требуется лишь только, чтобы каждому новому набору данных $x(j)$ соответствовал случайный функционал (например, подобный характеристической функции), свойства которого изменялись бы при появлении малого слагаемого x_2 в правой части уравнения (1). В рамках такого подхода, как показывают дальнейшие вычисления, указанного размера исходной выборки в большинстве случаев оказывается достаточно.

Отметим также, что при вычислении совокупности интервалов вида (3), своей для каждого отдельного анализа крови, при замене случайного процесса $x(j)$ на $X(j)$ [см. уравнение (7)] вместо x_{min} задается наименьшее значение $X_{min} = \min\{X(j)\}$. Данный минимум выбирается по совокупности как 13 значений синусов от представленных выше отношений высот пиков полос поглощения, так и еще 14 значений синусов от собственно значений высот данных пиков, измеренных в см^{-1} . Такой выбор X_{min} , как показывают результаты численного счета, приводит к наиболее эффективному отличию двух ансамблей статистических функционалов вида (6), отвечающих наличию или, наоборот, отсутствию патологии. Дальнейшие вычисления связаны только со статистикой синусов от отношений пиков полос поглощения.

На рис. 2 показаны графики мнимой части характеристической функции $\text{Im } L(p)$. Расчеты проведены для функции $\sin(x(j))$ при $\Delta=1/15$ [см. уравнение (2)]. На рис. 2, а, б все зеленые кривые, пунктирная синяя, а также сплошная и пунктирная бирюзовые линии отвечают нормальному состоянию здоровья, тогда как все красные и все черные (сплошной, пунктирный и штриховой) графики соответствуют онкологическому заболеванию головного мозга. На рис. 2, а число указанных кривых, отвечающих здоровому организму (далее будем обозначать их как З-кривые или З-графики), равно 32, а число кривых, соответствующих заболеванию (далее Б-кривые или Б-графики) — 252. На рис. 2, б отображено по 32 кривых обоих видов; данный рисунок позволяет более наглядно представить особенности распределения З- и Б-кривых.

Указанные кривые (пунктирная синяя, сплошная и пунктирная бирюзовые, а также сплошная черная) являются граничными, т. е. маркирующими пределы областей, вне которых можно с вероятностью, близкой к единице, делать выводы о состоянии здоровья пациента (смысл пунктирной и штриховой черных кривых обсудим несколько далее). На рис. 2, в эти четыре граничные кривые приведены отдельно. Здесь же в виде точечных пунктиров изображены локальные фрагменты графиков функций, которые на соответствующих участках оси абсцисс являются математическими аппроксимациями для рассматриваемых граничных линий.

В области Фурье-переменной $p \in [0, 111; 0, 137]$ любая убывающая кривая, проходящая выше линий сплошного и пунктирного бирюзовых графиков (внутри данного интервала эти две кривые почти сливаются и пересекаются) с вероятностью не менее $P_1=32/33 \approx 0,97$, отвечает существованию указанного заболевания. Это следует из факта, что ни один из 32 приведенных З-графиков не обладает тем свойством, чтобы в указанной области Фурье-переменных он проходил выше этих двух линий и при этом убывал, а все имеющие такое свойство кривые являются Б-графиками. Соответствующая область отмечена римской цифрой I на декартовой плоскости (см. рис. 2, в).

Применительно к рассматриваемому интервалу $p \in [0, 111; 0, 137]$ получаем аппроксимирующую функцию:

$$f_1(p) = 2,74 - 20,23p. \quad (8)$$

На рис. 2, в ее график в указанной области значений Фурье-переменной показан пунктирной желтой линией; очевидно, что на заданном отрезке он почти идентичен с графиками сплошной и пунктирной бирюзовых граничных кривых. Таким образом, если на рассматриваемом отрезке оси абсцисс график мнимой части характеристической функции проходит выше, чем $f_1(p)$, и при этом убывает, можно делать вывод, что с вероятностью не ниже P_1 имеет место Б-кривая.

Повторяя проведенные рассуждения и вычисления, рассмотрим заполненный красными Б-кривыми углового сектора с центром в начале координат (см. рис. 2, а; на рис. 2, в этот участок отмечен римской цифрой II). Для нижней границы рассматриваемого углового сектора, заданной пунктирной синей кривой, аппроксимирующая функция при $p \in [0; 0,031]$ запишется в виде

$$f_2(p) = 7,51p \quad (9)$$

(см. красный пунктир на рис. 2, в, исходящий из начала отсчета).

По аналогии определяем функцию

$$f_3(p) = 22,27p, \quad (10)$$

дающую аппроксимацию сплошной и пунктирной бирюзовых линий на этом же отрезке $p \in [0; 0,031]$ оси абсцисс (здесь обе указанные кривые сливаются в одну). Тем самым получаем аппроксимацию для верхней границы углового сектора, внутри которого с вероятностью P_1 присутствуют только красные кривые, отвечающие констатации болезни. График функции $f_3(p)$ для указанного отрезка горизонтальной оси показан на рис. 2, в оранжевым пунктиром, исходящим из начала координат.

В итоге приходим к выводу, что если график $f(p)$ мнимой части характеристической функции, построенной согласно предлагаемой в статье методике, в интервале $p \in [0; 0,031]$ хотя бы при каких-то значениях p удовлетворяет неравенству $f_2(p) < f(p) < f_3(p)$, то этот факт с вероятностью не менее P_1 свидетельствует о наличии Б-кривой.

Необходимо отметить, что двум рассмотренным секторам I и II на рис. 2, в отвечают почти всегда одни и те же Б-кривые. Это же относится и к области III, для которой $p \in [0,220; 0,345]$. Данная область расположена ниже пунктирных бирюзовой и синей, а так-

же сплошной бирюзовой кривых и несколько правее самой правой из совокупности зеленых кривых, присутствующих в нижней центральной части рис. 2, а. С учетом отмеченного совпадения Б-кривых исследование данного участка не принесет большого количе-

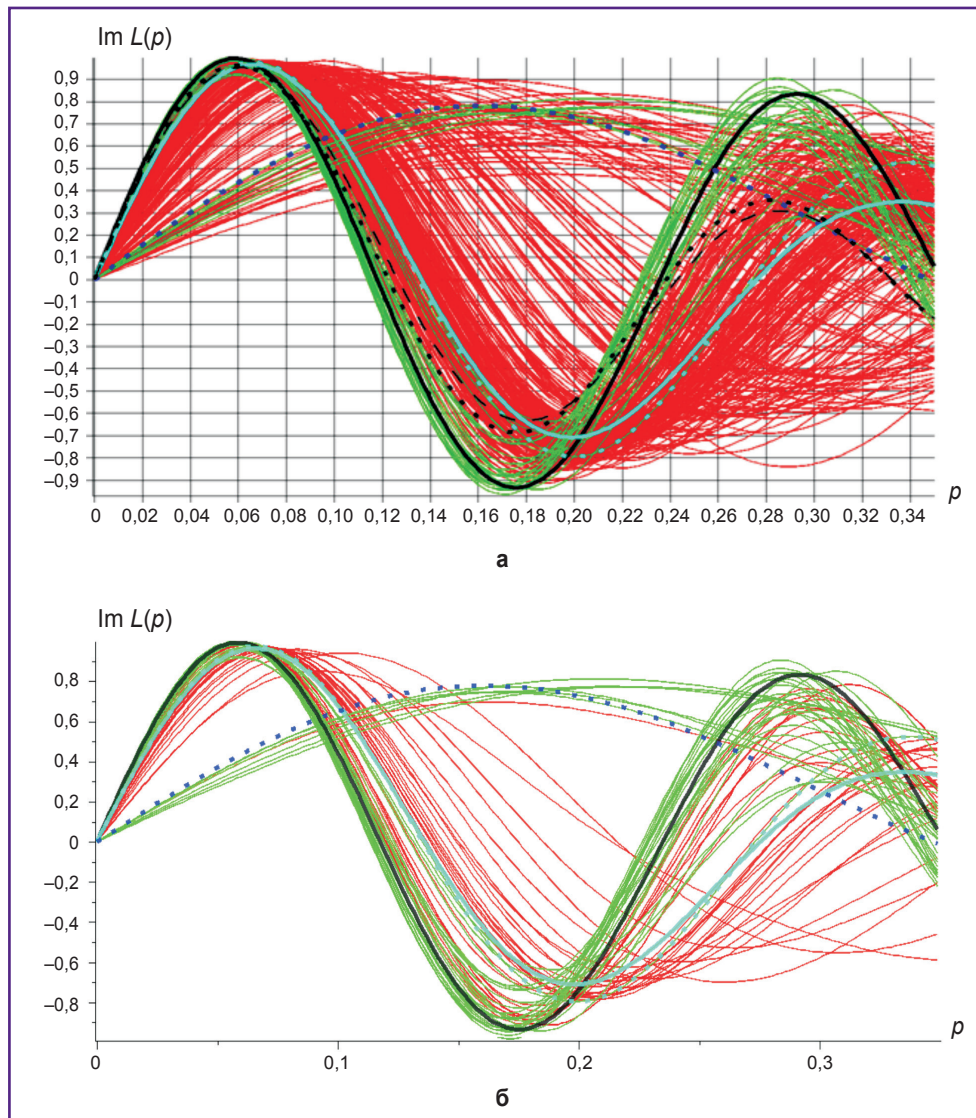
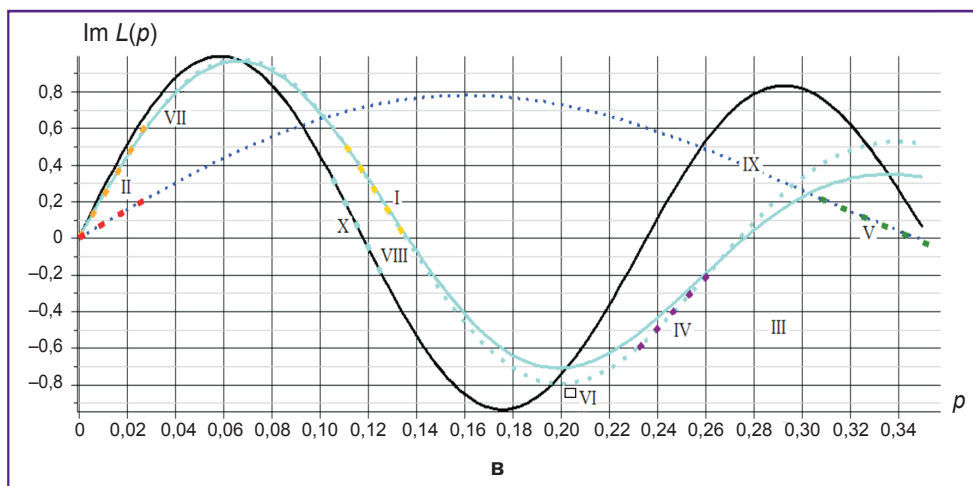


Рис. 2. Ансамбли графиков мнимой части характеристической функции, построенной по совокупности значений синуса от измеряемых биологических параметров крови. Каждая отдельная кривая соответствует одному анализу крови. По оси абсцисс отложены значения безразмерной Фурье-переменной p , ось ординат отвечает значениям $\text{Im } L(p)$:

а — ансамбль из 252 Б-кривых (красные линии) и 32 З-кривых (зеленые линии); сплошные и пунктирные черные, синие и бирюзовые линии обозначают «граничные» кривые, переход через которые означает с высокой вероятностью изменение диагностируемого статуса состояния здоровья пациента;

б — ансамбль из 32 Б-кривых (красные линии) и 32 З-кривых (зеленые линии); сплошные и пунктирные черные, синие и бирюзовые линии обозначают «граничные» кривые, переход через которые означает с высокой вероятностью изменение диагностируемого статуса состояния здоровья пациента;

в — отдельно показаны приведенные на рис. 2, а и 2, б «граничные» кривые, переход через которые означает с высокой вероятностью изменение диагностируемого статуса состояния здоровья пациента; римскими цифрами отмечены зоны, на которые область рисунка разделяется «граничными» кривыми; выделенные утолщенным пунктиром локальные участки графиков соответствуют линеаризованным зависимостям $f_1(p)$ – $f_6(p)$ (см. (8)–(12) и (14)); выделенная малая область VI отвечает условию (13)



Окончание рис. 2

ства новой информации о вероятности заболевания. Тем не менее представляется полезным дать аппроксимацию соответствующих граничных линий.

В частности, на участке $p \in [0,232; 0,262]$ для пунктирной бирюзовой кривой получаем аппроксимирующую функцию вида

$$f_4(p) = -3,86 + 14,03p \quad (11)$$

(см. фиолетовый пунктир на рис. 2, в). Любой график мнимой части $L(p)$, проходящий на данном отрезке оси абсцисс ниже функции $f_4(p)$, в области, отмеченной цифрой IV на рис. 2, в, с вероятностью P_1 может быть интерпретирован как Б-кривая.

На участке $p \in [0,307; 0,350]$ для пунктирной бирюзовой кривой получаем аппроксимацию вида

$$f_5(p) = 1,94 - 5,57p \quad (12)$$

(см. зеленый пунктир на рис. 2, в). Любой график мнимой части $L(p)$, который пересекает на данном участке линию графика $f_5(p)$ и при этом возрастает (см. зону V на рис. 2, в), с вероятностью P_1 оценивается как Б-кривая.

Укажем, что отмеченные на рис. 2, а черными штриховым и точечным пунктирами Б-кривые, проходящие в секторах VII, VIII и IX, также пересекают, причем убывая, рассматриваемый участок графика функции (12); эти две кривые иллюстрируют поведение графиков Б-кривых в указанных трех секторах. (Сектор IX включает область между черной и ближайшими к ней сегментами двух бирюзовых линий по обе стороны пунктирной синей кривой.) В перечисленных трех секторах в отличие от зон I–VI все красные кривые перемешаны с зелеными, что не дает возможности априори сделать вывод о состоянии здоровья пациента.

Заметим также, что небольшой участок в крайней левой части указанной области III, расположенный при $p \in [0,205; 0,210]$ ниже бирюзовой пунктирной и правее последней зеленой кривой, которая проходит

в этой области на рис. 2, а (зона отмечена на рис. 2, в римской цифрой VI), пересекается в числе прочих несколькими красными Б-графиками. Эти графики пересекают отрезок, расположенный между точками

$$(0,209; 0,814) \text{ и } (0,209; 0,857) \quad (13)$$

(см. рис. 2, а). В других областях этого рисунка данные кривые проходят в секторах VII, VIII и IX, не доступных для анализа в рамках обсуждаемой методики. Вероятность того, что при пересечении графиком $\text{Im } L(p)$ рассматриваемого сектора VI констатируется Б-кривая, также составляет P_1 .

Наконец, для участка черной кривой, отвечающего интервалу $p \in [0,105; 0,129]$ (см. рис. 2, а), получаем, что любой график мнимой части характеристической функции, проходящий на данном отрезке оси абсцисс ниже рассматриваемой черной линии, в области, отмеченной римской цифрой X, с вероятностью не менее $P_2 = 251/252 \approx 0,99$ отвечает 3-кривой. Следовательно, он с указанной вероятностью соответствует или нормальному состоянию здоровья, или, во всяком случае, отсутствию рассматриваемого заболевания головного мозга. Этот вывод следует из факта, что из всех 252 графиков Б-кривых ни один не проходит ниже черной кривой на указанном участке значений Фурье-переменной p . На рис. 2, в бирюзовый пунктир на рассматриваемом участке кривой отвечает аппроксимирующей функции вида

$$f_6(p) = 3,01 - 25,46p. \quad (14)$$

Как уже было отмечено выше, на рис. 2, а, б приблизительно четверть красных Б-кривых оказываются расположенными в области, занятой зелеными 3-графиками. Речь идет о красных кривых, проходящих только в областях VII, VIII и IX (см. рис. 2, в). Очевидно, для таких кривых на основании рис. 2, а невозможно априори сделать вывод о вероятности наличия либо отсутствия патологии. Для остальных кривых в зависимости от прохождения по

определенным областям на рис. 2, а либо с вероятностью $P_1 \approx 0,97$ констатируется наличие патологии в организме, либо с вероятностью $P_2 \approx 0,99$ — ее отсутствие.

С целью повышения эффективности предлагаемой методики обнаружения патологии проанализи-

руем еще несколько вариантов применения рассматриваемых статистических функционалов. Например, на рис. 2, а при значениях Фурье-переменной $p > 0,27$ ансамбль точек максимумов зеленых кривых оказывается сдвинут влево по сравнению с ансамблем точек максимумов красных графиков. (Это хорошо согласуется с математическими свойствами интегральной свертки, Фурье-образ которой равен произведению Фурье-образов подынтегральных функций.)

С целью применения указанного смещения точек экстремумов для дополнительной диагностики анализов крови рассмотрим рис. 3, а. Здесь любая кривая отвечает функции вида

$$q(p) = \ln \left(10^{-6} + \left| \frac{d[\operatorname{Im} L(p)]}{dp} \right| \right), \quad (15)$$

одной и той же как для зеленых, так и для красных графиков и заданной в области $p \in [0,055; 0,070]$ (смысл цвета линий тот же, что и ранее). Такой вид $q(p)$ позволяет наглядно выделить точки нуля производной $\operatorname{Im} L(p)$. Этим точкам должны отвечать пересечения обращенных вниз узких пиков, каждый из которых состоит из участка убывания и участка возрастания, с горизонтальной линией $q = \ln\{10^{-6}\} \approx -13,8$. Поскольку программа графопостроителя при выборе значений аргумента p , в которых вычисляется $q(p)$, не может точно попасть в точку, где производная

$$\frac{d}{dp} [\operatorname{Im} L(p)] = 0,$$

то при анализе графика ограничимся уровнем пересечения указанных пиков с горизонтальной прямой $q = -6$. Как видно из рисунка, при условии $p < 0,0585$ (часть рисунка левее вертикальной синей линии) с вероятностью не менее P_2 имеет место 3-кривая. В данном случае это означает с указанной вероятностью или нормальное состояние здоровья, или отсутствие рассматриваемого заболевания головного мозга. В то же время для аналогичного соотношения в области $p > 0,0664$ (часть рисунка правее вертикальной сиреневой линии) с вероятностью $P_3 = 26/27 \approx 0,96$ можем

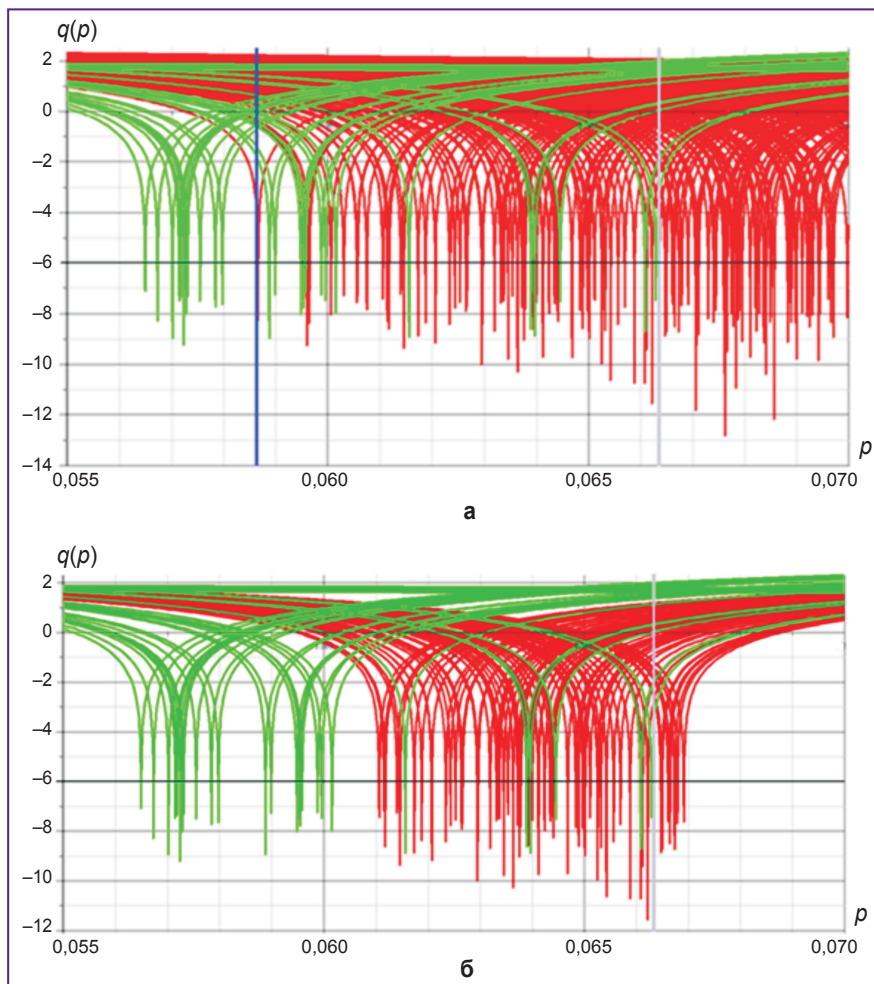


Рис. 3. Ансамбли графиков функционала $q(p)$ от мнимой части характеристической функции, построенной по совокупности значений синуса от измеряемых биологических параметров крови, см. (15). Ансамбль зеленых линий включает 26 кривых; из рассмотрения здесь исключены графики, отвечающие тем 6 зеленым линиям, которые проходят в верхней части рис. 2, а:

а — ансамбль из полной совокупности 252 Б-кривых (красные линии) и 26 З-кривых (зеленые линии) графиков функционала $q(p)$ от мнимой части характеристической функции, построенной по совокупности значений синуса от измеряемых биологических параметров крови; каждая отдельная кривая соответствует одному анализу крови; по оси абсцисс отложены значения безразмерной Фурье-переменной p , ось ординат отвечает значениям $q(p)$;

б — ансамбль Б-кривых (красные линии) и 26 З-кривых (зеленые линии) графиков функционала $q(p)$ от мнимой части характеристической функции, построенной по совокупности значений синуса от измеряемых биологических параметров крови; приведены только те красные Б-кривые, которые проходят по указанным недоступным для анализа на рис. 2, а зонам VII, VIII и IX (см. рис. 2, в); ансамбль зеленых линий на рис. 3, б — тот же, что и на рис. 3, а; по оси абсцисс отложены значения безразмерной Фурье-переменной p , ось ординат отвечает значениям $q(p)$

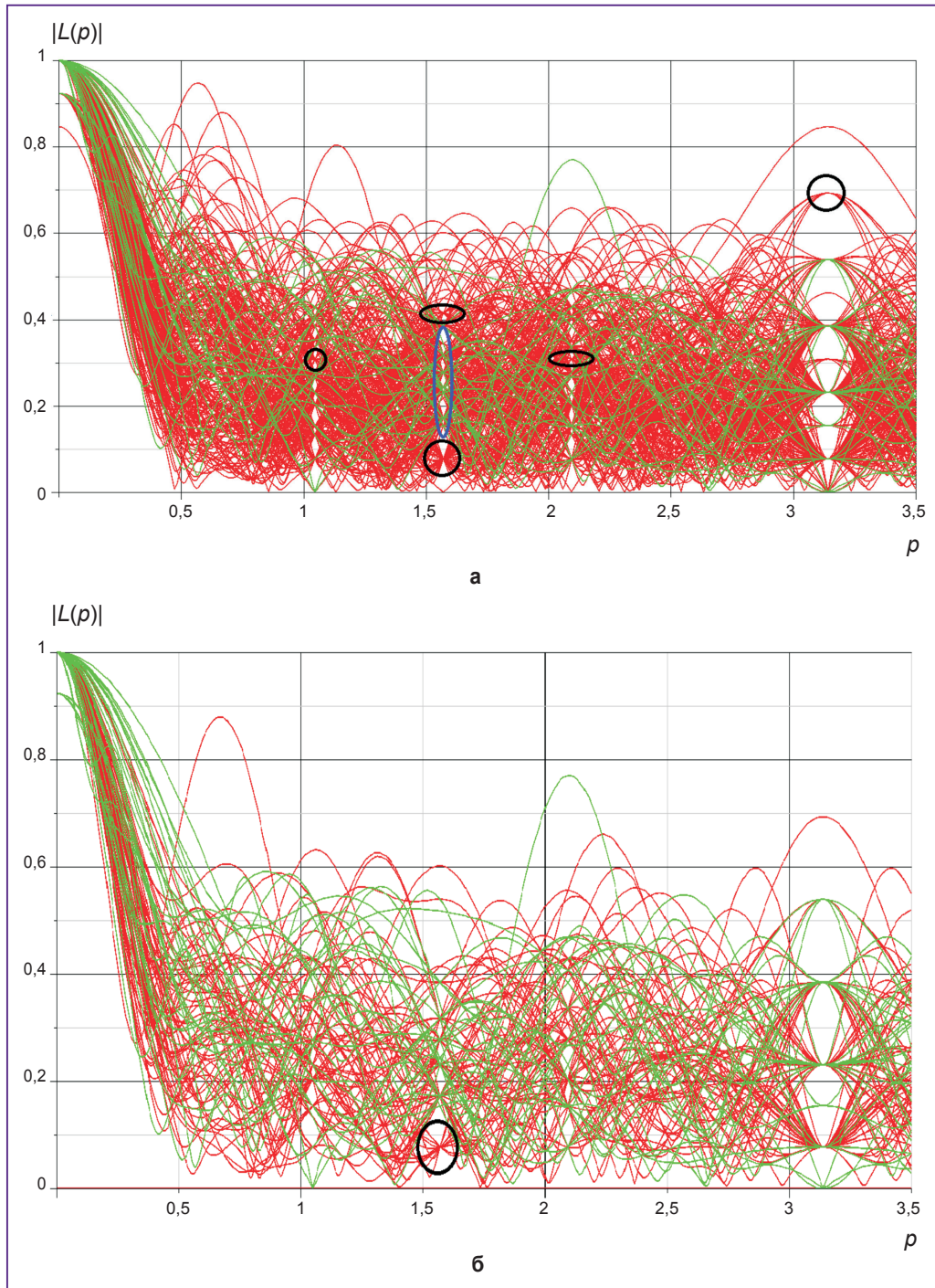


Рис. 4. Ансамбли графиков модуля $|L(p)|$ характеристической функции, построенной по совокупности значений синуса от измеряемых биологических параметров крови:

а — ансамбль из 252 Б-кривых (красные линии) и 32 З-кривых (зеленые линии) для графиков модуля $|L(p)|$; по оси абсцисс отложены значения безразмерной Фурье-переменной p , ось ординат отвечает значениям $|L(p)|$; черными контурами выделены точки сгущения красных линий (Б-кривых) при полном отсутствии в этих областях зеленых кривых (З-кривых); синим овалом отмечена область с 5 точками сгущения, непрохождение сквозь хотя бы одну из которых с высокой вероятностью означает существование Б-кривой;

б — данный график аналогичен рис. 4, а, но учитывает только те красные кривые, что входят в зону зеленых линий на рис. 2, а и поэтому труднодоступны для анализа в рамках методики, относящейся к этому рисунку; черной окружностью выделена область с точкой сгущения красных кривых (1,571; 0,077), остальные точки сгущения красных линий, которые имеют место на рис. 4, а, в данном случае отсутствуют; ансамбль зеленых линий — тот же, что и на рис. 4, а

сделать вывод о наличии Б-кривой. Значение P_3 получено с учетом того, что 6 из общего числа 32 зеленых кривых проходят в верхней части рис. 3, а и при расчете не включаются в статистику.

На рис. 3, а наиболее интересующая нас область, расположенная правее сиреневой прямой (т.е. там, где нет зеленых графиков и можно с высокой долей вероятности говорить о диагностике болезни), содержит не более половины от всего ансамбля красных кривых, тогда как на рис. 2, а в областях, лишенных зеленых линий, проходят три четверти красных кривых. Поэтому математический подход, соответствующий рис. 3, а, при исследовании конкретного анализа крови должен использоваться как дополнительный к методике, отвечающей рис. 2, а. Вместе с тем важно отметить, что часть красных графиков, входящих в указанную область справа от сиреневой линии, принадлежит той группе графиков из рис. 2, а, которые целиком расположены в недоступных для анализа областях — VII, VIII и IX.

На рис. 3, б в отличие от рис. 3, а приведены только те красные кривые, которые проходят по указанным недоступным для анализа на рис. 2, а зонам (VII, VIII и IX, см. рис. 2, в). Ансамбль зеленых линий на рис. 3, б — тот же, что и на рис. 3, а. В интересующую нас область правее вертикальной сиреневой прямой попадает 12 отдельных красных кривых (для наглядности на рис. 3, а и 3, б ширина всех линий увеличена, поэтому большинство из них отвечает двум почти сливающимся разным кривым). Таким образом, можем сделать вывод, что методика, соответствующая рис. 3, а и рис. 3, б, позволяет диагностировать высокую вероятность патологии приблизительно в одной пятой случаев, недоступных для анализа согласно подходу, развитому применительно к рис. 2, а.

В рамках еще одного возможного подхода рассмотрим два ансамбля зеленых и красных кривых на интервале $p \in [0; 3,5]$ (рис. 4, а). Каждая кривая отвечает графику модуля $|L(p)|$. Длина рассматриваемого интервала несколько превышает полупериод π функции $L(p)$ (при $p \in [\pi; 2\pi]$ график $|L(p)|$ симметричен графику для участка $p \in [0; \pi]$).

Как видно из данного рисунка, в центре каждой из выделенных черными контурами областей находится точка сгущения красных линий при полном отсутствии в этой точке зеленых кривых. Их координаты: (1,571; 0,077) — центр нижней черной окружности; (1,571; 0,414) — центр верхнего черного эллипса; (1,046; 0,307) — центр левой черной окружности; (2,093; 0,309) — центр правого черного эллипса и (3,142; 0,692) — центр правой верхней окружности. Погрешность прохождения кривых сквозь эти точки, т.е. минимальное расстояние от любой из них до соответствующей кривой, составляет не более 0,010.

Следовательно, при прохождении графика $|L(p)|$, отвечающего вновь полученному анализу крови, сквозь любую из пяти данных точек вероятность того,

что имеет место Б-кривая, составляет не менее P_1 . Более того, если данный график не проходит (с указанной точностью) сквозь одну из пяти точек сгущения с координатами (1,571; 0,172), (1,571; 0,230), (1,571; 0,277), (1,571; 0,317) и (1,571; 0,385), входящих в синий овал на рис. 4, а, то это отвечает высокой вероятности существования патологии.

На рис. 4, б приведен график, аналогичный рис. 4, а, но учитывающий только те красные кривые, что входят в зону зеленых линий на рис. 2, а и поэтому труднодоступны для анализа в рамках методики, относящейся к этому рисунку. Черной окружностью выделена область с точкой сгущения красных кривых (1,571; 0,077). Остальные точки сгущения красных линий, которые присутствуют на рис. 4, а, в данном случае отсутствуют. Любой из 11 графиков $|L(p)|$, который проходит через указанную точку (или в окрестности радиусом порядка 0,01 от нее), с вероятностью P_1 классифицируется как Б-кривая. Следовательно, подход, отвечающий рис. 4, а и 4, б, также позволяет диагностировать высокую вероятность патологии приблизительно в одной пятой случаев, недоступных для анализа по рис. 2, а.

Заключение. Очевидно, что перечисленные в статье подходы к решению задачи диагностики заболевания с помощью исследования статистических функционалов, отвечающих данным анализам и в свою очередь рассматриваемых как случайные величины, не являются единственно возможными. Авторы считают, что существует гораздо большее количество указанных функционалов, способных значительно изменять свои свойства (хотя бы на малом отрезке соответствующих переменных) при появлении в данных анализом даже небольшого случайного слагаемого, обусловленного влиянием патологии и статистически не связанного с параметрами, которые имеются при нормальном состоянии здоровья. Общей чертой соответствующих методик является переход от изучения данных, непосредственно получаемых при медицинских исследованиях, к рассмотрению вариаций свойств ансамблей указанных статистических функционалов.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

- Петрова И.А., Гордецов А.С., Коган Л.П., Федотова И.В., Красникова О.В. Способ диагностики вибрационной болезни. Патент РФ 2481582. 2013. Petrova I.A., Gordetsov A.S., Kogan L.P., Fedotova I.V., Krasnikova O.V. *Diagnostic technique for vibration sickness*. Patent RU 2481582. 2013.
- Коган Л.П. Изменение статистических функционалов от критической частоты слоя F2 ионосферы перед сильными землетрясениями. Геоматематизм и аэрономия 2015; 55(4): 525–539, <http://dx.doi.org/10.7868/s0016794015040069>. Kogan L.P. Change in statistical functionals of critical

frequency prior to strong earthquakes. *Geomagnetism and Aeronomy* 2015; 55(4): 507–520, <http://dx.doi.org/10.1134/S0016793215040064>.

3. Гордещев А.С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей. Современные технологии в медицине 2010; 1: 84–98. Gordetsov A.S. Infrared spectroscopy of biological fluids and tissues. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2010; 1: 84–98.

4. Гордещев А.С., Красникова О.В., Медяник И.А., Те-

рентьев И.Г. Способ дифференциальной диагностики новообразований головного мозга. Патент РФ 2519151. 2014. Gordetsov A.S., Krasnikova O.V., Medyanik I.A., Terent'ev I.G. *Differential diagnostic technique for cerebral growths*. Patent RU 2519151. 2014.

5. Гоноровский И.С. Радиотехнические цепи и сигналы. М: Радио и связь; 1986; 512 с. Gonorovskiy I.S. *Radiotekhnicheskie tsepi i signaly* [Radio engineering circuits and signals]. Moscow: Radio i svyaz'; 1986; 512 p.