# Модель двумерного гамма распределения в исследовании эффекта вакцинации

Лукашова Вероника Евгеньевна, 522-я группа

Санкт-Петербургский государственный университет
Математико-механический факультет
Кафедра статического моделирования

Научный руководитель –к. ф.-м. н. **Н.П.Алексеева**
Рецензент - **И.С.Щербакова**

Санкт-Петербург
2009

# Данные

Вакцинация производилась в НИИ онкологии им. Петрова

106 индивидов
4 признака
4 временные точки

## Иммунологические показатели

| | |
|---|---|
| CD8 | количество Т-лимфоцитов-киллеров |
| CD16 | количество натуральных киллеров |
| IGG | иммуноглобулин класса G |
| CIK | циркулирующие иммунные комплексы |

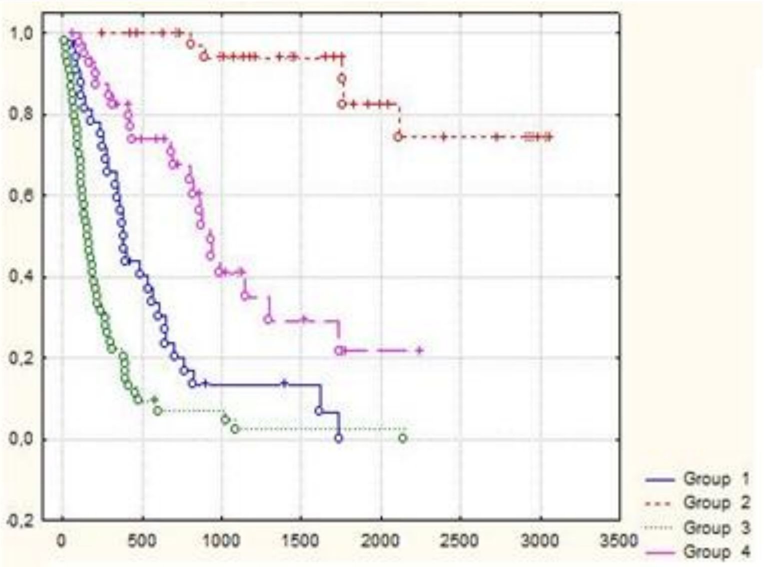
## Временные точки

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0<br>До вакцинации | 1<br>После первой вакцинации | 2<br>После второй вакцинации | 3<br>После третьей вакцинации |

# Статистический анализ

## Кривые дожития

| Стадия / Динамика заболевания | Лечебная | Адьювантная |
|---|---|---|
| Прогрессирование | «самая тяжелая» | |
| Ремиссия | | «самая легкая» |




## Дисперсионный анализ

| Дисперсионный анализ для зависимых выборок | | Факторы | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Стадия | | | Прогрессирование | | |
| Влияние | без ковариаты | 0,72 | 0,53 | 0,70 | 0,92 | 0,35 | 0,73 |
| | с ковариатой | 0,88 | 0,64 | 0,91 | 0,60 | 0,32 | 0,90 |
| Динамика | без ковариаты | 0,21 | 0,60 | 0,75 | 0,32 | 0,56 | 0,58 |
| | с ковариатой | 0,58 | 0,49 | 0,74 | 0,44 | 0,45 | 0,51 |

Табл. Доверительные уровни вероятности для зависимых переменных: IGG

# Гамма распределение

Определение:

$$\begin{cases} \gamma(x,\lambda,b) = \dfrac{1}{b^{\lambda}\Gamma(\lambda)} x^{-\frac{x}{b}}, x \ge 0 \\ 0, x < 0 \end{cases}$$

$$\Gamma(\lambda) = \int_0^{\infty} x^{\lambda-1} e^{-x} dx$$

*b* – параметр масштаба

λ – параметр формы

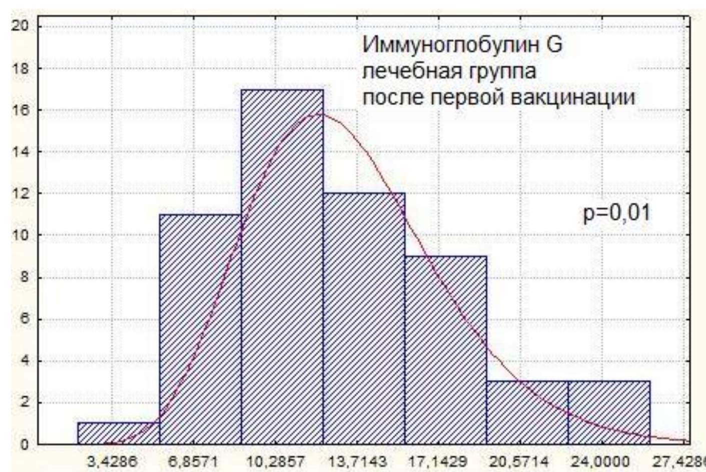
Свойства:

Пусть $\xi \sim \gamma(x,\lambda,b)$, тогда

$$\mathrm{E}\xi = \mathrm{b}\lambda$$

$$\mathrm{D}\xi = \mathrm{b}^2\lambda$$

$$\operatorname{cov}(\xi, \ln \xi) = b$$

# Свойства оценок ММ параметров гамма распределения

Теорема: (Крамер)

•В окрестности точки $m_\upsilon=\mu_\upsilon$ , $m_\rho=\mu_\rho$ функция $H(m_\upsilon , m_\rho)$ непрерывна и имеет непрерывные первые и вторые производные по аргументам $m_\upsilon$ и $m_\rho$.

•$|H| < Cn^p$ , где C и p – неотрицательные постоянные.

Тогда если обозначить через $H_0$ , $H_1$ и $H_2$ значения функции $H(m_\upsilon , m_\rho)$ и ее первых производных в точке $m_\upsilon=\mu_\upsilon$ , $m_\rho=\mu_\rho$ , то $H(m_\nu, m_\rho) \sim N(E(H), D(H))$.

$$E(H) = H_0 + O\left(\frac{1}{n}\right)$$

$$D(H) = \mu_2(m_\upsilon)H_1^2 + 2\mu_{11}(m_\upsilon, m_\rho)H_1H_2 + \mu_2(m_\rho)H_2^2 + O\left(\frac{1}{n^{3/2}}\right)$$

Следствие:

$$\hat{b} = H(\bar{x}, m_2) = \frac{m_2}{\bar{x}} \Rightarrow \qquad E\hat{b} = b, \qquad D(\hat{b}) = \frac{b^2(2\lambda+1)}{n}$$

$$\hat{\lambda} = H(\bar{x}, m_2) = \frac{\bar{x}^2}{m_2} \Rightarrow \qquad E\hat{\lambda} = \lambda, \qquad D(\hat{\lambda}) = \frac{2\lambda(\lambda+1)}{n}$$

# Свойства оценок МП параметров гамма распределения

Случайная выборка $x_1,\dots,x_n \sim \gamma\,(x, \lambda, b)$

- $\bar{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i$ - выборочное среднее арифметическое
- $L = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \ln(x_i)$ - логарифм среднего гармонического
- $\psi(\lambda) = (\ln\Gamma(\lambda))' = \frac{\Gamma'(\lambda)}{\Gamma(\lambda)}$ - дигамма-функция

Оценки МП $\hat{\lambda}, \hat{b}$ являются решением системы уравнений

$$\begin{cases} \ln\bar{x} - \ln\lambda + \psi(\lambda) = L \\ b\lambda = \bar{x} \end{cases}$$

## Дисперсия оценок МП

а) один параметр известен

$$D(\hat{\lambda}) = \frac{1}{n\psi'(\lambda)}$$

$$D(\hat{b}) = \frac{b^2}{n\lambda}$$

б) оба параметра неизвестны

$$D\hat{\lambda} = \frac{1}{n\left(\psi'(\lambda) - 1/\lambda\right)}$$

$$D\hat{b} = \frac{b^2}{n\left(\lambda - 1/\psi(\lambda)\right)}$$

# Проверка однородности параметров гамма распределения.

## Критерий однородности по параметрам

- $x_{11},..,x_{1n_1} \sim \mathrm{f}(\mathrm{x}|\theta_1)$ и $x_{21},..,x_{2n_2} \sim \mathrm{f}(\mathrm{x}|\theta_2)$ - 2 независимые выборки, где $\theta_i, i = 1,2,$ параметры распределения
- $\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2$ - асимптотически нормальные оценки параметров
- $D(\hat{\theta}_i), i = 1,2$ - соответствующие оценки параметров

$$H_0 : \theta_1 = \theta_2 \qquad Z_\theta = \frac{\hat{\theta}_1 - \hat{\theta}_2}{\sqrt{D(\hat{\theta}_1) + D(\hat{\theta}_2)}} \sim \mathrm{N}(0,1)$$

## Сравнение адъювантной и лечебной групп

IGG: 0: *p(b<sub></sub>* $p(b_{MM})=0{,}38$ , $p(\lambda_{MM})=0{,}35$ $p(b_{MП})=0{,}16$ , $p(\lambda_{MП})<0{,}01$

рис. Довер.инт. для оценок ММ.

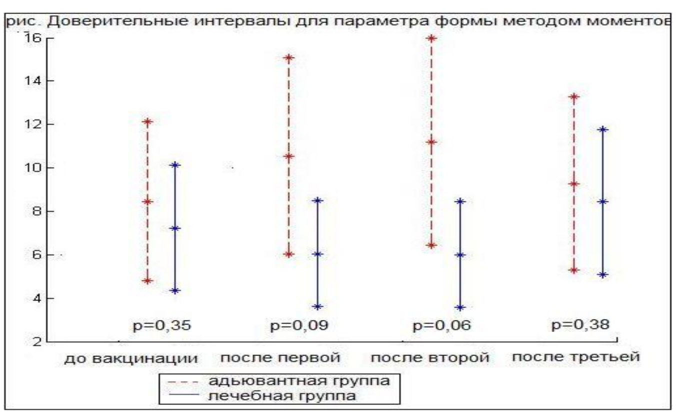
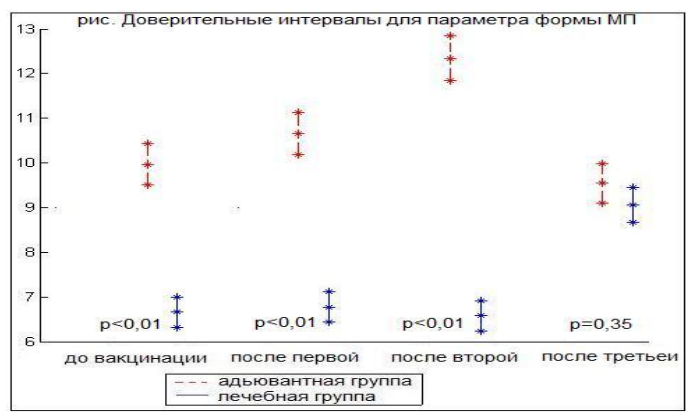



рис. Довер.инт. для оценок МП.



# Модель двумерного гамма распределения

## Модель

- $X_i \sim \gamma(x, \lambda_i, 1)$, $i=0,1,2$, - независимые
- $Y_1 = X_0 + X_1 \sim \gamma(x, \Lambda_1, 1)$, $Y_2 = X_0 + X_2 \sim \gamma(x, \Lambda_2, 1)$
- $\Lambda_1 = \lambda_0 + \lambda_1$, $\Lambda_2 = \lambda_0 + \lambda_2$
- корреляция $\rho = \rho(Y_1, Y_2) = \dfrac{\lambda_0}{\sqrt{(\lambda_0 + \lambda_1)(\lambda_0 + \lambda_2)}}$

## Выражения для параметров модели

- $\lambda_0 = \rho\sqrt{\Lambda_1 \Lambda_2}$
- $\lambda_i = \Lambda_i - \rho\sqrt{\Lambda_1 \Lambda_2}$

## Интерпретация параметров частичной экстенсивности

- $\lambda_0$ - базовая
- $\lambda_1$ - апоптозно - эффекторная
- $\lambda_2$ - регенерационно- стимулированная

# Свойства оценок ММ параметров частичной экстенсивности

- Несмещенность

$$E\hat{\lambda}_0 = \lambda_0$$
$$E\hat{\lambda}_1 = \lambda_1$$
$$E\hat{\lambda}_2 = \lambda_2$$

- Эффективность

$$D\hat{\lambda}_0 = \frac{\lambda_0^2 + 6\lambda_0 + (\lambda_0 + \lambda_1)(\lambda_0 + \lambda_2)}{n}$$
$$D\hat{\lambda}_1 = \frac{\lambda_0^2 + 2\lambda_0 + (\lambda_0 + \lambda_1)(\lambda_0 + \lambda_2 + 1)}{n}$$
$$D\hat{\lambda}_2 = \frac{\lambda_0^2 + 2\lambda_0 + (\lambda_0 + \lambda_2)(\lambda_0 + \lambda_1 + 1)}{n}$$

# Проверка однородности параметров частичной экстенсивности

IGG:

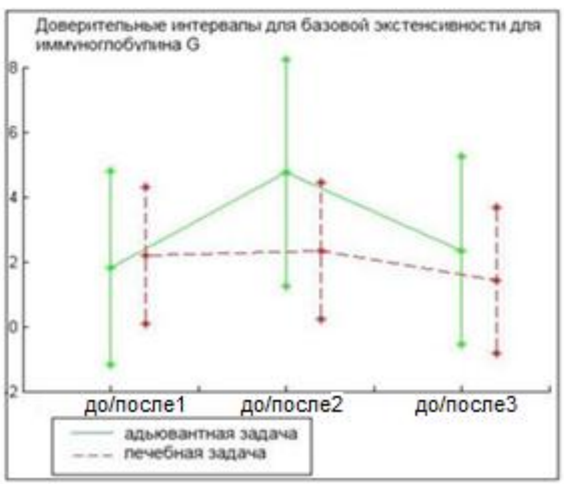
| группа | 0 1 | 0 2 | 0 3 |
|---|---|---|---|
| адъювантная | 8,78 ± 1,52 | 6,45 ± 1,73 | 6,97 ± 1,46 |
| лечебная | 3,85 ± 1,03 | 3,68 ± 1,04 | 7,01 ± 1,16 |
| p - уровень | 0,01 | 0,16 | 0,36 |

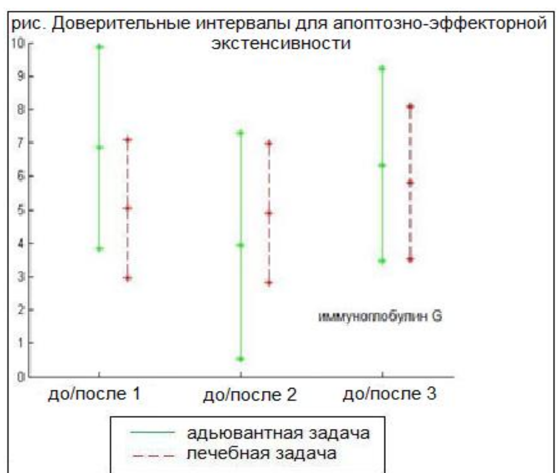
Табл.Довер.инт. для $\lambda_2$

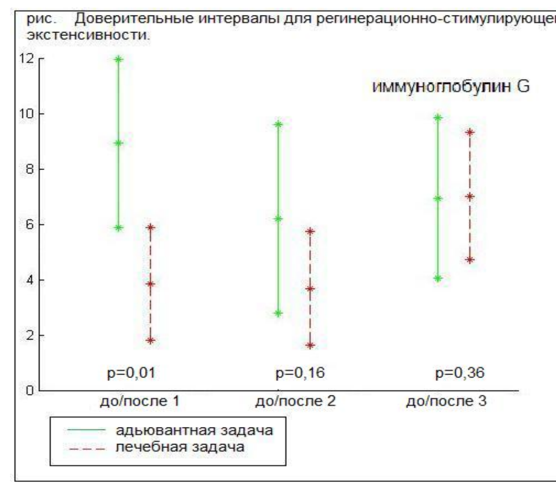
CD 8:

| группа | 0 1 | 02 | 0 3 |
|---|---|---|---|
| адъювантная | 1,06 ± 0,44 | 0,89 ± 0,47 | 1,26 ± 0,50 |
| лечебная | 2,03 ± 0,48 | 2,15 ± 0,46 | 0,73 ± 0,44 |
| Р-уровень | 0,13 | 0,07 | 0,29 |

Табл.Довер.инт. для $\lambda_2$



# Вывод

- Отсутствие значимого влияния фактора вакцинации на иммунитет без привлечения статистической модели
- Адекватность  модели двумерного гамма распределения для динамики иммунологических показателей
- Критерии однородности по параметрам модели, основанные на методе моментов
- Значимо более высокий уровень регенерационно-стимулированной экстенсивности гуморального иммунитета в более благополучной группе
- Незначимое влияние вакцинации на динамику параметров локального иммунитета