

## ФУНКЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И МЕТОДЫ ДИНАМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СОСТОЯНИЯ ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ БОЛЬНЫХ

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6)

*Актуальность.* Вводится понятие коллективного состояния пациентов, что позволяет получить достаточные выборки и дает возможность надежно оценивать клиническую ситуацию, устанавливая значимые отклонения и принимать меры в практике лечения.

*Цель* – на основе статистической обработки диагностических параметров тяжелообожженных предложить возможность формирования диагноза состояния и его прогнозирования в будущем.

*Методология.* Оценены данные 1300 пациентов клиники термических поражений, проходивших лечение в период 1980–2010 гг. Возраст пациентов составил ( $48 \pm 12$ ) лет, имели ожоги поверхностные более 30% и глубокие более 10% поверхности тела. Обработка данных обследования тяжелообожженных пациентов проведена с помощью статистических методов, включающих оценку распределения случайных величин и построения гистограмм.

*Результаты и их анализ.* Диагностические параметры – случайные величины, на основе которых нельзя дать однозначные выводы о состоянии больных. Они должны быть исследованы статистическими методами. Предварительным шагом таких исследований является оценка статистических функций распределения параметров. Отыскивать статистические соотношения между параметрами возможно лишь в том случае, если они распределены по одинаковому закону. Проведенные исследования показали, что величины большинства диагностических параметров подчиняются нормальному распределению. Параметры, отклоняющиеся от нормального распределения, могут исследоваться как нормально распределенные при больших объемах выборок.

*Заключение.* Состояние больных – динамический процесс, а вариации диагностических параметров случайны, т. е. осложнены шумами. Это создает, как отмечалось, неопределенность прогноза в ходе лечения. Реально избежать это возможно лишь на основе приложения методов математической статистики. Статистический анализ при лечении обожженных является особенно актуальным и должен стать рабочим средством в практике диагноза и прогноза состояния больных.

**Ключевые слова:** чрезвычайная ситуация, травма, ожоговая болезнь, температура тела, артериальное давление, пульс, гемоглобин, диурез, доказательная медицина, статистический метод, цепь Маркова, доверительный интервал.

### Введение

Диагноз состояния больных основывается на анализе комплекса диагностических параметров-показателей (симптомов и синдромов), полученных при непосредственных измерениях, физических и аналитических исследованиях, которые выдаются в виде качественных и количественных значений. Однако, несмотря на то, что диагностические параметры в большинстве своем представлены числовыми (количественными) значениями, оценки состояний на их основе являются качественными, т. е. определяются простейшей моделью «да – нет», не являются инвариантными; они в своей основе делаются весьма примерно. Степень надежности таких заключений не всегда зависит от квалификации лечащего специалиста или коллективного ре-

шения, что актуально в лечении, в том числе пораженных с термической травмой.

Отсутствие оптимального мониторинга, а следовательно, невыполнение алгоритма лечения в остром периоде ожоговой болезни гарантированно приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений и состояний, которые могут послужить причиной гибели тяжелообожженных в поздние периоды.

Создается парадокс, когда результаты обследования являются количественными, но заключения на их основе остаются качественными. Хорошо известны трагические исходы в результате субъективной оценки состояния больных. И это является следствием того, что информация из количественных данных извлекается неполностью, так как трудно учесть все нюансы состояний. Вместе с тем, получае-

✉ Адмакин Александр Леонидович – канд. мед. наук доц., ст. препод. каф. термич. поражений, Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6), e-mail: admakin@yandex.ru

мые численные значения диагностических параметров, по существу, представляют собой аналоги экспериментальных данных, следовательно, к ним в полной мере приложены математические методы, в частности, статистическая обработка наблюдений, позволяют вычлени из варьирующих значений параметров детерминированные составляющие. Последние являются инвариантными, отражающими с высокой вероятностью истинное состояние больных. На этой основе диагноз становится количественным, независимым от субъективных оценок, что делает его более надежным. Лишь такие данные могут составлять основу прогнозирования состояния больных. Количественный анализ состояния больных особенно актуален в условиях военных конфликтов, когда поток получивших ранения и термические поражения значителен, а индивидуальный диагноз становится беглым, малонадежным. Количественный диагноз дает объективную картину клинического состояния больных, в значительной степени лишен таких недостатков и поэтому нуждается в разработке.

В практике лечения статистические методы ориентированы на обработку численных значений диагностических параметров и других показателей и поэтому носят статистический характер [2, 7, 10, 13], отражающий текущее состояние. Вместе с тем, состояние больных, диагностированное в одно время, не остается идентичным в последующем; оно может принимать произвольные значения, делая прогноз эфемерным. Прогноз последующего состояния на основании текущих диагностических параметров будем называть субъективным. Лечение – процесс, протекающий во времени. Он развивается динамически, но в котором детерминированная составляющая диагностического параметра скрыта случайными вариациями, превращая его изменения в аналог случайного процесса. Однако надежный прогноз состояния всецело определяется детерминированной составляющей. Задача состоит в том, чтобы из случайных вариаций диагностических параметров вычлени детерминированные составляющие. Такая задача неразрешима субъективным подходом, но вполне решается с применением принципов математической статистики. Целью настоящего сообщения является изложение найденных методов количественного статистического анализа состояния больных, получивших термические поражения.

## Материал и методы

В исследование включены 1300 пациентов клиники термических поражений, проходивших лечение в период 1980–2010 гг. Возраст пациентов составил  $(48 \pm 12)$  лет. Все пациенты проходили лечение в условиях отделения анестезиологии и реанимации, имели ожоги поверхностные более 30% и глубокие более 10% поверхности тела. Пациенты поступали в клинику в период 2–12 ч после термической травмы. Параметры функционирования жизненно важных систем организма тяжело-обожженных оценивались с различной периодичностью каждые 3 ч или ежедневно. Значения диагностических параметров получены традиционными способами измерений и аналитическим путем и здесь не рассматривались. На основании этих результатов составлялись выборки, которые затем были подвергнуты статистической обработке.

Рассмотрены 3 метода динамического анализа состояния больных, основанные на статистических принципах:

- метод анализа однородных цепей Маркова изложен в ряде монографических работ, например [4, 12]. Чтобы использовать этот эффективный метод в процессе лечения, необходимо было придерживаться определенной методики составления матриц, на основании которых графически строить цепи, показывающие динамику диагностических параметров во времени. Метод цепей Маркова применительно к практике лечения представлен в нашей статье [1] и здесь примерами не иллюстрируется;

- метод разложения диагностических параметров. Разработан впервые, в его основе лежит понятие о статистически допустимых границах при заданном уровне надежности. Метод позволяет выделять однородные распределения параметров разной степени опасности в состоянии больных;

- метод тренд-анализа позволяет выявлять детерминированную составляющую случайного процесса и весьма эффективен при прогнозе состояния больных. Изложен в работах некоторых специалистов. Автором принят способ нахождения детерминированной составляющей диагностических параметров по модальным значениям, как наиболее вероятным.

Подчеркнем, что в изученной нами отечественной литературе по показательной медицине не удалось встретить разработанного статистического метода применительно к практике лечения, позволяющего анализи-

ровать динамические процессы состояния по диагностическим параметрам. В распространенной статистической литературе излагаются теоретические вопросы, но нет последовательного изложения методики применения.

Важно подчеркнуть, что никакой способ статистического анализа на основании оценок величин центральных моментов диагностических параметров, коэффициентов корреляций, дискриминантного и факторного анализов и др. не несет такой прогностической нагрузки, как рассматриваемые динамические методы.

### **Принципы количественного диагноза больных**

В основе статистического анализа лежит понятие статистической выборки, т. е. независимого набора значений данного свойства, которое, вместе с тем, должно содержать достаточное число наблюдений. Такие выборки называются достаточными, или репрезентативными (представительными). Считается, что выборка, содержащая более 30 независимых измерений, является репрезентативной при условии нормального распределения [9, 10]. При отклонении от нормального закона достаточной считается выборка более 100 независимых измерений [6]. Имеются также формулы для расчета достаточных выборок [7].

В практике лечения создается сложность в отношении получения достаточных выборок по всему комплексу диагностических параметров, так как не все параметры измеряются систематически. Можно ограничиться теми важнейшими из них, которые определяются регулярно. Чтобы избежать неоднозначности, значения по таким параметрам должны сниматься одновременно, в этом случае диагностические параметры совокупно отражают состояние организма в конкретное время.

Далее, достаточную выборку невозможно получить на основании измерений диагностического параметра индивидуального больного, что делает невозможным статистический анализ состояния индивидуального пациента. Задача становится разрешимой, если выборка формируется по группе больных. В этом случае больные данной выборки должны характеризоваться одинаковыми:

- видом болезни;
- условиями нахождения;
- режимом и методом лечения.

Эти условия выполняются дифференциацией больных (обоженных) по степени тя-

жести на крайне тяжелых, тяжелых и легких. Могут влиять также другие факторы, такие как возраст, масса тела, социальное положение и др., однако учесть их, как правило, невозможно; они создают шумы состояния [1].

Таким образом, целесообразно говорить о двух категориях состояний:

- 1) индивидуальных больных;
- 2) группах больных.

Диагноз индивидуальных больных осуществляется традиционным путем и является по своему характеру качественным. Создать репрезентативную выборку, применить статистические методы обработки численных параметров и дать объективный количественный прогноз не представляется возможным, и в этом его главный недостаток; такой диагноз и прогноз носят субъективный характер.

Диагноз по группе больных осуществляется на основании статистической обработки численных значений диагностических параметров данной группы больных, составляющей репрезентативную выборку. В этом случае каждый диагностический параметр индивидуального больного является частным значением в выборке, но унифицированным, т. е. приведен к единой норме. Диагностические параметры, как свойства коллективного состояния, являются однородными, если распределение каждого из этих параметров одномодальное. Каждый диагностический параметр такой выборки представляет самостоятельную совокупность, и его центральные моменты соответствуют генеральной совокупности этого параметра. Такие выборки могут исследоваться разными статистическими методами, в том числе, как параметры динамических функциональных систем и, что важно подчеркнуть, являются прогностическими. Применение статистических методов в таком аспекте приобретает в анализе состояния больных тот смысл, что они позволяют характеризовать состояние как процесс, развивающийся во времени.

Если распределение хотя бы одного из диагностических параметров двухмодальное или более, такая выборка неоднородна по данному параметру. Подвергать такую выборку статистическому анализу неправомерно. В этом случае необходимо стабилизировать состояние таких больных, исключив из выборки отклоняющиеся значения параметров, или перевести таких больных в другую группу тяжести. Таким образом, статистически групповые диагностические параметры являются свойствами самих совокупностей, позволяя

оценивать коллективное состояние. Диагностические параметры подвержены влиянию различных факторов, в том числе медикаментозных, обуславливающих их вариации. Однако каждому из этих параметров, как переменной величине в репрезентативной однородной выборке, соответствуют определенные числовые значения, представляющие собой моменты распределения (среднее значение, дисперсия, асимметрия, эксцесс). Статистические исследования параметров репрезентативных выборок позволяют извлечь разнообразную количественную информацию о состоянии, которая невозможна при оценках «на глазок».

Собственными статистическими величинами являются центральные моменты распределения диагностических параметров. Например, дисперсия несет информацию о степени рассеяния значений диагностических параметров относительно математического ожидания, или моды, что весьма важно при оценке состояния и его изменения во времени, асимметрия характеризует степень отклонения плотности распределения от симметричности функции распределения, эксцесс показывает степень вершинности графика функции плотности, отражая, тем самым, группировку значений параметра в интервале моды.

Вместе с тем, количественные оценки диагностических параметров являются статистическими, т. е. характеристиками для каждого момента времени. Вместе с тем, состояние, как случайный процесс, может изменяться во времени и является динамическим. В этом случае вычленение детерминированных составляющих каждого диагностического параметра создает основу количественного прогноза состояния больных в группе. Наглядным примером могут служить регулярная обработка значений диагностических параметров и представление их в виде графиков, последовательное сопоставление которых позволяет выявить систематические (детерминированные) отклонения от нормы и экстраполировать их в будущее и, тем самым, делать прогноз, что будет проиллюстрировано ниже. Надежные оценки состояния получаются в том случае, если значения диагностического параметра распределены по одинаковому закону, т. е. описываются одной функцией распределения. Поэтому оценка функций распределения диагностических параметров является исходным пунктом при статистических исследованиях. Леча-

щие специалисты должны ясно представлять свойства функций распределения, уметь анализировать их и делать на этой основе количественный прогноз.

### **Функции распределения диагностических параметров состояния**

Предварительно рассмотрим кратко вопрос о том, что представляют собой функции распределения случайных величин.

Диагностические параметры являются случайными величинами. Это означает, что они могут изменяться во времени произвольно и непредсказуемо. Измеренные в данный момент времени, они не остаются постоянными и по истечении некоторого отрезка времени могут принимать другие значения, которые являются также случайными, непредсказуемыми. Очевидно, что медикаментозное вмешательство оказывает влияние на их изменения, и это характеризует действенный характер применяемого метода лечения. Но хорошо известно, что, несмотря на избранный курс лечения, может среди больных проявиться рецидив, причем непредвиденный.

При этом следует подчеркнуть, что вариации диагностических параметров отражают функциональную деятельность организма, но их природа не всегда очевидна, а проявление в большинстве случаев непредсказуемо. Далее, на эти вариации могут накладываться систематические и случайные ошибки измерений, искажающие истинные значения параметров, но которые не отфильтровываются при выдаче диагноза. Кроме того, при диагнозе «на глазок» могут допускаться субъективные ошибки. Таким образом, диагноз, осуществляемый на основании численных значений диагностических параметров, становится «насыщенным» всевозможными ошибками и, естественно, что объективность такого диагноза невысока. Диагноз, осуществляемый «на глазок», не может быть точным, так как делается в условиях шумов, создающих помехи, причем неопределенной величины. Нет сомнения, что лишь статистические методы позволяют получить истинные значения диагностических параметров, освободиться от субъективных оценок и, таким образом, осуществить объективный диагноз, который является «числом и мерой» состояния больных. Это делает процесс лечения более осознанным в качественном и количественном отношении.

Состояние больных устанавливается по совокупности измерений диагностических

параметров. Однако точный диагноз может быть осуществлен лишь на основании детерминированных значений диагностических параметров. Последние являются нормированными значениями состояния организма. Практика лечения показывает, что детерминированных параметров состояния в явном виде не существует; они варьируют от организма к организму и во времени; таким образом, они в основе своей хотя и численные, но их величины случайны. Замечательным свойством случайных величин является вариация их в определенных пределах. Они распределяются образом, который на языке математической статистики называется функцией распределения, или кумулятивной функцией [5]. Эти функции являются характеристическими функциями диагностических параметров. В случайном процессе они эквивалентны детерминированным процессам, хотя обусловлены воздействием многих факторов, влияющих на состояние. Каждый организм в нормальном состоянии характеризуется собственными значениями диагностических параметров и функциями распределения, которые хотя и испытывают случайные вариации, но всегда в некоторых допустимых пределах.

Далее, заболевание и лечение, в частности, получивших ожоги, – длительный процесс, в течение которого диагностические параметры могут изменяться произвольно, прежде чем пациент придет в стабильное нормальное состояние. На разных этапах лечения значения этих параметров могут существенно различаться, варьировать, причем случайно и непредсказуемо. «Сваливать в кучу» все эти значения параметров и рассматривать их в качестве выборки бессмысленно, так как они отражают не конкретное состояние, а цепь состояний. Поэтому, как подчеркивалось выше, создать репрезентативную выборку по параметрам для индивидуального больного невозможно вследствие одномерности, т. е. в каждый момент времени можно получить одно измерение параметра. Только при условии стационарного состояния, когда центральные моменты стабилизированы и лишь осложняются «шумами», представительные выборки можно формировать. Под шумом здесь понимаются случайные вариации параметра, которые накладываются на детерминированные его значения, но при этом остаются независимыми, случайными и непредсказуемыми.

Состояние больного – процесс динамический, поэтому важны значения диагностиче-

ских параметров в конкретные моменты времени, полученные, например, периодически через несколько часов, через сутки и т. д. Наш опыт исследований показывает, что вопрос количественного диагноза вполне разрешим, если анализировать состояние больных одной группы тяжести, т. е. говорить о коллективном диагнозе и прогнозе [1]. Основанием является следующее.

Исторически в практике лечения сложилась традиция дифференцировать состояние больных одного вида болезни на группы по степени тяжести. Это особенно распространено при поражении в условиях боевых действий. Получившие ранения, травмы или ожоги дифференцируются на группы крайне тяжелых, тяжелых и легких пораженных. Можно считать, что в конкретной группе больных значения центральных моментов диагностических параметров, полученные при каждом замере в группе, являются характеристиками коллективного состояния, т. е. группа рассматривается как единый организм. Такой прием, как известно, широко распространен при анализе многих естественных и экспериментальных систем, например, при исследованиях популяций по возрасту, массе тела, умственному развитию, продолжительности жизни и т. д., а соответствующие выборки по совокупностям считаются представительными [8]. По группам больных такие выборки также являются репрезентативными. В этом случае статистические центральные моменты диагностических параметров отражают коллективное состояние больных на данный момент времени. Такая идентификация широко применяется при анализе физических систем; она правомерна и в отношении групп больных. В этом случае диагноз отражает состояние группы больных, а изменение параметров во времени – эволюцию состояния.

Центральные моменты диагностических параметров по таким выборкам наиболее ценны, так как представляют основу прогнозирования состояния. На этом основании становится возможным количественно оценивать, при каком количестве больных отклоняющиеся значения диагностических параметров являются значимыми, а какое незначимо, что позволяет обоснованно принимать соответствующие меры. Подобные оценки сделать «на глазок» невозможно. Например, при массовом поступлении пораженных субъективные оценки становятся все более беглыми, поверхностными, следовательно, малонадежными. При лечении, особенно при

экстремальных состояниях, вариации самих центральных моментов в близких интервалах измерений усиливаются, значительно отклоняясь друг от друга. Соответственно, функция распределения «деформируется», уклоняясь дальше от истинных значений. Состояние больных проявляется в значениях диагностических параметров как сложный непрерывный процесс. Однако эти параметры измеряются периодически. Вследствие этого численные величины измерений параметров отражают не непрерывный процесс изменения состояния, а результат разреженных измерений; распределение представляется дискретным. Вследствие «разрежения» теряется значительная информация об истинном состоянии больных, но упрощается статистический анализ. Поэтому неправильно установленная периодичность замеров диагностических параметров чревата негативными последствиями на всех этапах лечения.

Далее, дискретность распределения позволяет представлять выборки по каждому диагностическому параметру в форме гистограмм. Гистограммы характеризуют эмпирическое распределение каждого диагностического параметра на момент замеров. Выбор интервалов изменения значений диагностических параметров для гистограмм определяется одним условием, чтобы отразить набор случайных значений в виде однородной совокупности, но, вместе с тем, не объединить двух- или многомодальные распределения в одну выборку. Считается, что число таких интервалов должно быть не менее восьми.

Если на гистограмме провести огибающую кривую, то, этим самым, дискретное распределение формально преобразуется в непрерывное, характеризующее изменение плотности распределения. Можно соответствующие ординаты для гистограмм получить расчетным путем [8]. Если значения каждого диагностического параметра нормировать, т. е. выразить через вероятности таким образом, чтобы выполнялось условие  $\sum p(x) = 1$ , становится возможным сравнивать значения параметров разных по объему выборок и, таким образом, выявить значимые изменения диагностических параметров во времени, что позволяет оценить тенденции изменения состояния больных. Гистограммы лежат в основе тренд-анализа.

В математической статистике известны ряд распределений [5], важнейших как с теоретической, так и с практической точки зрения. Это – нормальное, распределение Пу-

ассона, биномиальное, экспоненциальное, логнормальное и др., характеризующиеся собственными функциями распределения. Функции распределения диагностических параметров, как случайных величин, никакими соглашениями не регламентированы, они в каждом случае определяются эмпирически по результатам измерений. Важно лишь то, чтобы выборка была репрезентативной.

Диагностические параметры могут исследоваться различными статистическими методами: корреляцией, дискриминантным анализом, факторным анализом и т. д. Их применение определяется одним условием, чтобы исследуемые функции распределения подчинялись одному закону. Теория математической статистики показывает, что при достаточно больших объемах выборок (более 100) случайные величины сходятся к нормальному закону [2, 11]. В этом случае «хвосты» функций распределения мало влияют на характер оценок, т. е. статистически незначимы.

Плотность нормального распределения определяется равенством:

$$p(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} e^{-\frac{(x-a)^2}{2\sigma^2}}, \quad (1)$$

где  $a$  – математическое ожидание (мода);  $\sigma^2$  – дисперсия;  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение;  $x$  – текущее значение параметра.

Отсюда интегральная, или кумулятивная функция распределения вероятностей:

$$P(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \int_0^x e^{-\frac{(x-a)^2}{2\sigma^2}} dx. \quad (2)$$

Из свойств функции распределения нормированной случайной величины можем написать следующее равенство, связывающее кумулятивные функции для различных ( $i$  и  $j$ ) выборок:

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_i}} \int_0^x e^{-\frac{(x_i-a)^2}{2\sigma_i^2}} dx = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_j}} \int_0^x e^{-\frac{(x_j-a)^2}{2\sigma_j^2}} dx. \quad (3)$$

Соотношение (3) показывает, что случайные величины могут исследоваться статистическими методами, если они распределены по одинаковому закону. Однако считается, что при большом объеме выборки случайные значения стремятся сходиться к нормальному распределению.

Ранее подробно рассмотрены свойства функции распределения случайных величин. Обратимся к реальным распределениям ди-

агностических параметров, как случайным величинам. Эти распределения можно представить гистограммами и их аппроксимирующими функциями распределения.

Диагностические параметры статистически подразделяются на два типа (рис. 1–3):

1) подчиняющиеся нормальному распределению [температура тела, пульс, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, гематокрит, гемоглобин, эритроциты];

2) распределяющиеся по экспоненциальному закону [диурез, центральное венозное давление (ЦВД)].

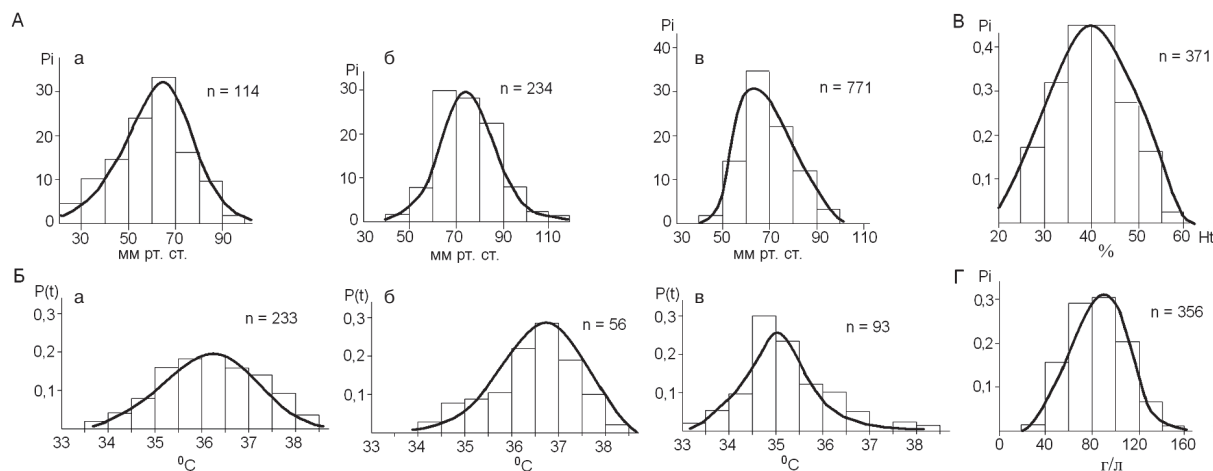
Нет никаких аргументов, обосновывающих причину двух типов распределений и того факта, что большинство диагностических параметров подчиняются нормальному закону. Это, по-видимому, определяется природой статистических свойств диагностических параметров.

Большинство диагностических параметров первого типа характеризуются однотипными одномодальными распределениями по нормальному закону (см. рис. 1, 2). Различия выявляются лишь центральными моментами случайных величин, степенью асимметрии. Например, распределение ДАД в группах легких и тяжелых больных почти симметричное, крайне тяжелых – асимметрия отрицательная. Последнее указывает на то, что у больных ослаблена сопротивляемость организма, что может оказаться тревожным показателем. Распределения гематокрита (см. рис. 1, В), гемоглобина (см. рис. 1, Г) и в меньшей степени температуры тела (см. рис. 1, Б) хоро-

шо согласуются с нормальным законом. Это очень важная информация, так как отражает состояние группы больных, и поэтому отклонения весьма опасны в смысле возможности массового летального исхода. Очевидно, что на основании индивидуальных параметров этого сделать невозможно.

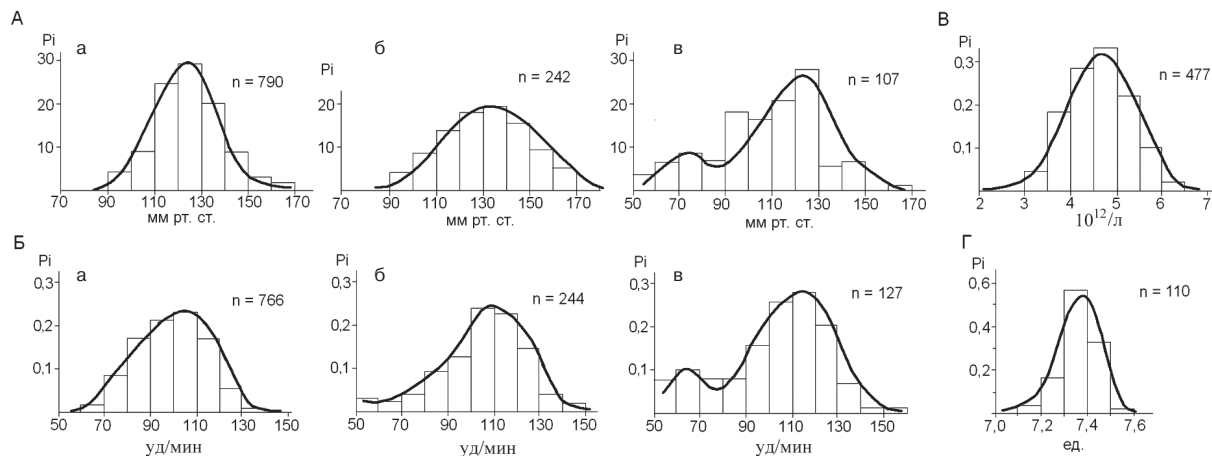
В группах крайне тяжелых обожженных установлены двухмодальные распределения: САД (см. рис. 2, А) и температуры тела (см. рис. 2, Б) с дополнительными максимумами в интервалах низких значений параметров, что свидетельствует о взаимосвязи этих параметров. При статистическом анализе из объема двухмодальной выборки должны исключаться соответствующие значения, а больных с такими характеристиками необходимо брать на особый учет или переводить в другую группу тяжести. Распределения содержания эритроцитов и кислотности согласуются с нормальным законом (см. рис. 2, В, Г).

Экспоненциальный тип распределения отмечен для ЦВД (см. рис. 3, А) и диуреза (см. рис. 3, Б). ЦВД характеризуется почти идеальным экспоненциальным распределением. Диурез распределен более сложным образом (см. рис. 3, В). Выборка по группе легких больных характеризуется хорошим согласием с экспоненциальным распределением. Выборки по трем группам тяжести показали сложный характер распределения со слабо выраженной экспоненциальностью, что указывает на подверженность параметра влиянию различных факторов. Распределения отличаются широкими пределами вариаций значений параметра, намечается тенденция



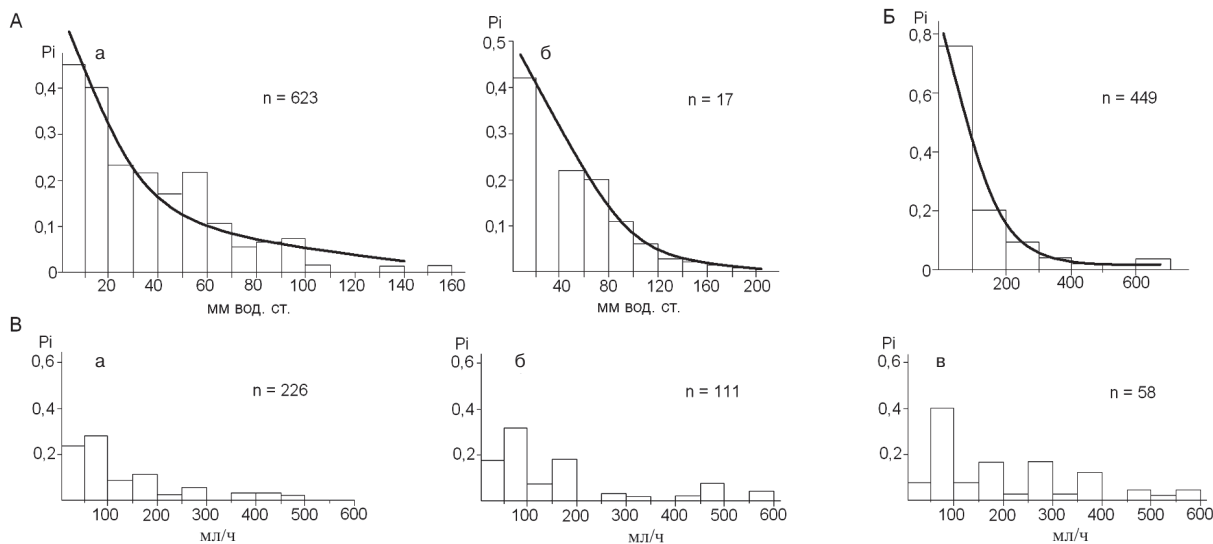
**Рис. 1.** Статистические распределения диагностических параметров обожженных.

А – ДАД тяжелообожженных: а – легкий ожоговый шок; б – тяжелый ожоговый шок; в – крайне тяжелый ожоговый шок; Б – температура тела тяжелообожженных: а – легкий ожоговый шок; б – тяжелый ожоговый шок; в – крайне тяжелый ожоговый шок; В – гематокрит; Г – гемоглобин.



**Рис. 2.** Статистическое распределение диагностических параметров обожженных.

А – САД тяжелообожженных: а – легкий ожоговый шок; б – тяжелый ожоговый шок; в – крайне тяжелый ожоговый шок; Б – пульс тяжелообожженных: а – легкий ожоговый шок; б – тяжелый ожоговый шок; в – крайне тяжелый ожоговый шок; В – содержание эритроцитов в крови пострадавших в легком ожоговом шоке; Г – кислотность крови (рН).



**Рис. 3.** Статистические распределения диагностических параметров тяжелообожженных.

А – ЦВД обожженных: а – легкий шок; б – тяжелый шок; Б – темп диуреза; В – темп диуреза в группах больных: а – легкий шок; б – тяжелый шок; в – крайне тяжелый шок.

сокращения диапазона изменений в группе легких больных.

### Динамический анализ состояния больных

Функция плотности (1) отражает распределение ошибок  $(x - a)^2$ , которые характеризуют отклонения значений диагностического параметра относительно моды  $a$ . Факторы, влияющие на величину отклонения, разнообразны, что отмечалось выше, учесть которые не всегда возможно. Несомненно, что существенными факторами являются степень поражения организма, физическое состояние организма до поражения, быстрота доставки пострадав-

шего в медпункт, правильность оценки состояния тяжести поражения и др. В процессе лечения некоторые факторы перестают действовать, но появляются другие, в том числе, связанные с методикой лечения, характером препаратов и т. д. Поэтому весьма важны количественные оценки диагностических параметров, которые отражают объективное состояние больных.

*Метод разложения диагностических параметров.* Как отмечалось выше, функции распределения диагностических параметров являются статистически однородными. Однако эти функции различаются своими дисперсиями, в результате чего границы распределе-



ния изменяются в разных пределах, а большие могут оказаться в различных состояниях. Наиболее опасными являются состояния, диагностические параметры которых находятся в «хвостах» функции распределения. Поэтому целесообразно иметь способ выделения из состава однородной функции такие интервалы, опасные для состояния больных. Этим больным должны брать на особый учет. Выделение таких интервалов находится в рамках рассматриваемого метода.

Характер вариации диагностического параметра можно выразить функцией:

$$\Psi = \Psi_0 \pm f(\sigma, n),$$

где  $\Psi_0$  – среднее арифметическое (модальное) значение диагностического параметра;  $f(\sigma, n)$  – фактор, учитывающий случайные вариации параметра.

Это дает величину вариации диагностического параметра  $\Psi$  в зависимости от дисперсии. Так как функция плотности симметрична, то пределы изменения диагностического параметра запишутся следующим образом:

$$[\Psi_0 - f(\sigma, n)] \leq \Psi \leq [\Psi_0 + f(\sigma, n)]. \quad (4)$$

В этом соотношении представлены все значения варьирующего диагностического параметра, т. е. те, которые могут изменяться в допустимых пределах, и те, которые выходят за его границу. Следовательно, по выборочному среднему можно определить доверительный интервал с коэффициентом доверия  $(1 - \alpha)$ . Тогда можно с вероятностью 95% утверждать, что значения диагностического параметра попадают в заданный доверительный интервал. Такие значения являются однородными для данного состояния. Вариации этой совокупности параметров аналогичны шуму, т. е. не дифференцируемы, не разложимы. Лечение больных, диагностические параметры которых находятся в границах доверительного интервала, может проводиться по единой методике. Опыт показывает, что эти больные в меньшей степени подвержены рецидивам и более податливы к стабилизации.

Можно также утверждать, что значения диагностических параметров, выходящие за границы собственных доверительных интервалов, с той же вероятностью не принадлежат доверительному интервалу. Такие значения являются аномальными.

Так как функция нормального распределения симметрична, следует различать три категории больных, диагностические параметры которых:

1) выходят за границу доверительного интервала со значениями, большими модального;

2) находятся в границах доверительного интервала;

3) выходят за границу доверительного интервала со значениями, меньшими модального.

Диагностические параметры больных категории 1 и 3 значительно отклоняются от доверительных границ. При этом, если мода меньше нормативного значения, можно полагать, что по рассматриваемому диагностическому параметру больных категории 1 легче стабилизировать, и этот эффект является положительным; состояние больных категории 3 следует оценивать как опасное. Если модальное значение больше нормативного, то, наоборот, состояние больных категории 3 нормализуется, а больных категории 1 – опасное.

Доверительный интервал определяется равенством:

$$D = \Psi_0 \pm t_{\nu}(1 - \alpha/2) \sigma, \quad (5)$$

где  $t_{\nu}$  – показатель Стьюдента с  $\nu = n - 1$  степенями свободы;  $\sigma$  – стандартное отклонение значений диагностического параметра в выборке;  $n$  – объем выборки; таким образом,  $f(\sigma, n) = t_{\nu}(1 - \alpha/2) \sigma$ .

Значение  $t_{\nu}(1 - \alpha/2)$ , где  $\alpha = 0,05$ , снимается по номограмме [2] в зависимости от объема выборки (см. рис. 2). При объеме выборки  $n \geq 30$  значение  $t_{\nu}(0,95) = 2$ , и доверительная составляющая равна  $2\sigma$ . Доверительный интервал позволяет с вероятностью 95% оценивать допустимые значения диагностического параметра, которые являются типичными для данного состояния. Величина (5) является критической между допустимыми и значениями, выходящими за эту границу. Критических значений доверительного интервала, согласно равенству (5), два. Тогда, если

$$\Psi > \{D = [\Psi_0 + t_{\nu}(1 - \alpha/2) \sigma]\}, \quad (6)$$

то неравенство показывает, что значения диагностического параметра больше допустимого. В зависимости от того, модальное значение  $\Psi_0$  больше или меньше стандартного (нормализованного), делается соответствующий диагноз состояния. Например, если  $\Psi_0$  меньше стандартного, то  $\Psi$ , согласно (6), стремится к нормальному уровню; следовательно, состояние по этому диагностическому параметру является благоприятным. Если  $\Psi_0$  больше стандартного, то состояние неблагоприятное.

В том случае, если

$$\Psi < \{D = [\Psi_0 - t_{\alpha}(1 - \alpha/2) \sigma]\}, \quad (7)$$

то ситуация складывается противоположно.

Выводы о состоянии больных количественные, однозначные и непротиворечивые. При субъективном подходе поставить непротиворечивый диагноз и оценить состояние больных невозможно, так как нет количественных показателей. Поэтому со статистической точки зрения оценки состояния больных «на глазок» субъективны, и такие диагнозы, хотя оказываются иногда точными, но остаются качественными и, как показывают многочисленные исходы, не оправдываются во многих случаях. Естественно, что легко дать оценку и прогноз состояния больных с шоком легкой тяжести, но когда имеем дело с больными в тяжелом и особенно в крайне тяжелом состоянии, субъективные оценки состояния становятся малонадежными. В этом случае диагноз по своей точности уступает место случайному исходу, который может быть как положительным, так и отрицательным, и любой специалист не может ответственно гарантировать надежность своей оценки. Этот вывод демонстрирует лишь тот простой принцип, что состояние больных должно оцениваться на основе количественных методов диагноза, и в этом отношении статистическим методам оценки состояния нет альтернативы.

Надежность прогноза состояния больных возможна лишь на количественной основе. Здесь остаются в силе те же аргументы, что и при оценке состояния больных. Прогноз состояния больных может быть эффективно осуществлен на основе коллективного диагноза; индивидуальный диагноз в этом отношении бессилён.

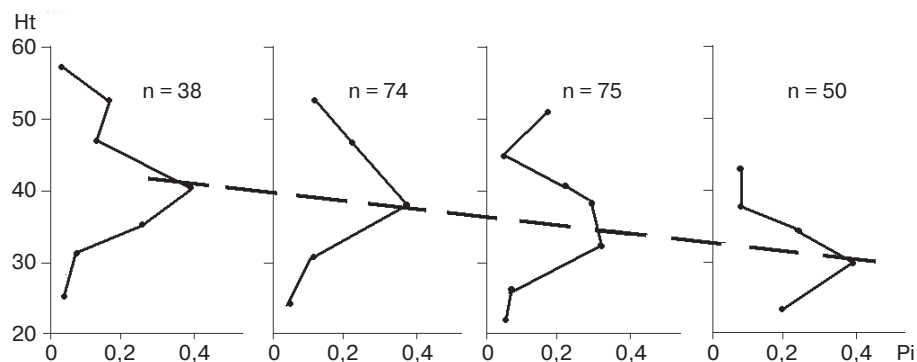
Мы получили информацию о функциях распределения диагностических параметров, свидетельствующую о том, что важнейшие диагностические параметры у больных разных групп тяжести подчиняются нормальному распределению, и лишь два параметра (диурез, ЦВД) характеризуются экспоненциальным распределением. Теперь можно решить следующую важную задачу диагноза, разделить больных каждой группы по степени отклонения значений параметров относительно допустимых (критических). В результате получают однородные выборки по разным группам больных. Мы продемонстрируем решение указанной задачи на примере температуры тела и пульса. Статистические расчеты приведены в таблице.

Распределение температуры тела у больных в разных группах однородно и не выходит за рамки доверительного интервала. Такое распределение назовем компактным, так как оно при 95% уровне не разлагается. Пульс, напротив, отличается тем, что выборка неоднородна, так как в её составе находятся больные с частотой как в границах доверительного интервала, так и больные с частотами, большими и меньшими доверительного интервала. Такие значения диагностических параметров являются аномальными.

Итак, диагностические параметры – случайные величины, на основе которых нельзя сделать однозначные выводы о состоянии больных. Они должны быть исследованы статистическими методами. Предварительным шагом таких исследований является оценка статистических функций распределения значений параметров. Отыскивать статистические соотношения между параметрами возможно лишь в том случае, если они распре-

Статистическое разложение диагностических параметров по степени тяжести состояния

Диагностический параметр	Группа тяжести шока	Объем выборки, n	Среднее арифметическое, m <sub>0</sub>	Среднее квадратичное, σ	tv(1 - α/2)σ	Разложение		
						$\Psi_{\min} < m_0 - t_{\alpha}(1 - \alpha/2)\sigma$	Доверительный интервал $\Psi_{\min} - \Psi_{\max}$	$\Psi_{\max} > m_0 + t_{\alpha}(1 - \alpha/2)\sigma$
Температура тела, °С	Легкий	233	36,2	2,3	4,6	31,6	31,6–40,8	40,8
	Тяжелый	564	36,3	2,0	4,0	32,3	32,3–40,3	40,3
	Крайне тяжелый	93	35	1,8	3,6	31,4	31,4–38,6	38,6
Пульс, уд/мин	Легкий	766	99	18	36	63	63–135	135
	Тяжелый	244	106	20	40	66	66–146	146
	Крайне тяжелый	127	103	26	52	57	51–155	155



**Рис. 4.** Тренд динамики распределения группы пострадавших с легким ожоговым шоком по величине гематокрита (Ht).

делены по одному закону. Проведенные исследования показали, что величины большинства диагностических параметров подчиняются нормальному распределению. Параметры, отклоняющиеся от нормального распределения, могут исследоваться как нормально распределенные при больших выборках.

Установлено, что большинство диагностических параметров распределяются, подчиняясь нормальному закону, и лишь ЦВД и диурез характеризуются экспоненциальным распределением. Этим самым создана основа для анализа состояния больных количественными статистическими методами.

**Тренд-анализ состояния больных.** Относительно прост, но весьма эффективен в анализе динамических процессов. Но в силу специфики, к сожалению, не получил своего применения в практике лечения.

Метод тренд-анализа основывается на функциях распределения диагностических параметров, полученных при регулярных измерениях. Получается ряд функций распределения, который отражает состояния и их изменения в последовательные моменты времени. Так как функции распределены по одинаковому закону, то имеем ряд модальных значений параметра, представляющий наиболее вероятные значения, иными словами, наибольшей плотности. Состояния больных с модальными значениями диагностических параметров являются наиболее вероятными и численно доминирующими. Естественно, что такие значения ближе отражают детерминированную составляющую диагностического параметра в случайном процессе. Если провести по модальным значениям линию, она даст детерминированное изменение состояния во времени. Получается тренд диагностического параметра во времени. Он поддается визуальному анализу. Состояния больных по каждому диагностическому пара-

метру оцениваются вполне надежно. Оценки состояния могут быть различны в зависимости от конфигурации линии тренда, которая может во времени понижаться, оставаться стабильной или повышаться.

Однако тренд-анализ весьма ценен в том отношении, что позволяет дать количественный прогноз состояния больных на будущее. Линия тренда такова, что она весьма консервативна и исключает резкие, неожиданные изменения плотностей. Если продолжить тенденцию линии тренда в будущее, можно дать надежный количественный прогноз состояния по данному диагностическому параметру. Такие ряды линий тренда выявляют общую тенденцию состояния больных, или тренд состояния.

Приводим тренд гематокрита (рис. 4). Большие выборки отвечают нормальному распределению. Пунктирная линия отражает детерминированное изменение гематокрита у больных во времени, оцененное по выборкам случайных значений. Тренд демонстрирует закономерное понижение этого параметра в группе больных.

### Заключение

Состояние больных – динамический процесс, а вариации диагностических параметров случайны, т. е. осложнены шумами. Это создает неопределенность прогноза в ходе лечения. Все это сказывается на надежности диагноза состояния больных. Оценки состояния индивидуальных больных весьма ненадежны, особенно в условиях поступления потока пораженных. Возрастает опасность летальных исходов.

Диагностические параметры состояния больных варьируют в процессе лечения. Состояния больных становятся непредсказуемыми, и диагноз на их основе является качественным, субъективным. Однако основной

недостаток такого диагноза – малая надежность прогноза состояния больных в последующее время. Это создает неопределенность в правильности выбранного метода лечения и не способствует их совершенствованию.

Реально избежать это возможно лишь на основе количественного диагноза, осуществляемого на основе приложения методов математической статистики. Однако традиционное применение статистических методов бывает весьма ограничено, так как лечение – это процесс, причем в своей основе связан с течением болезни как случайным процессом. Это требует количественного диагноза. Соответственно, необходимы методы количественного анализа состояния больных, причем такие методы, которые позволяют извлекать количественные показатели состояния из варьирующих диагностических параметров, отражающих динамику состояния. Такие показатели характеризуют состояние больных не только в процессе лечения, но и служат надежным прогнозом состояния в последующее время.

В свете сказанного представляются эффективными три статистических метода оценки состояния больных: метод анализа цепей Маркова, метод разложения диагностических параметров и метод тренд-анализа. В [1] и в настоящем сообщении дано описание этих методов и показана их эффективность в оценке и прогнозе состояния больных.

Статистический анализ при лечении обожженных является особенно актуальным и должен стать рабочим средством в практике диагноза и прогноза состояния больных.

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.  
Поступила 29.09.2017 г.

**Для цитирования.** Адмакин А.Л. Функции распределения основных диагностических параметров и методы динамического анализа состояния тяжелообожженных больных // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 1. С. 105–117. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-1-105-117

## Литература

1. Адмакин А.Л. Цепи Маркова – стохастическая модель анализа состояния тяжелообожженных // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2016. № 3. С. 119–125.
2. Григорьев С.Г., Евдокимов В.И. Доказательная медицина: методология и состояние проблемы // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2008. № 3. С. 59–69.
3. Дженкинс Г., Ваттс Д. Спектральный анализ и его приложения : пер. с англ. М. : Мир, 1971. Вып. 1. 316 с.
4. Кемени Дж., Снелл Дж., Кнепп А. Счетные цепи Маркова : пер. с англ. М. : Наука, 1987. 416 с.
5. Кендалл М., Стьюарт А. Теория распределений: пер. с англ. М. : Наука, 1966. 588 с.
6. Малви Дж. Статистические методы обработки экспериментальных данных // Статистика для физиков : пер. с англ. / Д. Худсон. М. : Мир, 1970. С. 205–206.
7. Плохинский Н.А. Биометрия. Новосибирск: Изд-во Зап.-Сиб. отд-ния АН СССР, 1961. 321 с.
8. Смирнов Н.В., Дунин-Барковский И.В. Курс теории вероятностей и математической статистики для технических приложений. 3-е изд. М. : Наука, 1969. 511 с.
9. Уилкс С. Математическая статистика: пер. с англ. М. : Наука, 1967. 632 с.
10. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М. : Медицина, 1975. 296 с.
11. Худсон Д. Статистика для физиков: лекции по теории вероятностей и элементарной статистике: пер. с англ. М. : Мир, 1970. 295 с.
12. Чжун Кай-лай. Однородные цепи Маркова: пер. с англ. М. : Мир, 1964. 426 с.
13. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е изд., доп. СПб. : ВМедА, 2011. 318 с.

## The distribution function of essential diagnostic parameters and methods of dynamic analysis for the condition of patients with severe burns

A.L. Admakin

The Kirov Military Medical Academy (Academica Lebedeva Str., 6, St. Petersburg, 194044, Russia)

✉ Aleksandr Leonidovich Admakin – PhD Med. Sci. Associate Prof., Thermal Lesions Department, Kirov Military Medical Academy (Academica Lebedeva Str., 6, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: admakin@yandex.ru.

### Abstract

**Relevance.** A concept of the cumulative state of patients is introduced to obtain sufficient samples and reliably assess the clinical situation, establish significant deviations and take clinical measures.

**Intention.** To suggest a diagnostic and prognostic approach based on statistically processed parameters from severely burnt patients.

**Methodology.** The data from 1300 patients treated in 1980–2010 at the clinic of thermal lesions were assessed. The patients were aged ( $48 \pm 12$ ) years and had superficial burns of more than 30 % and deep burns of more than 10 % of the body surface. For data processing, statistical methods including assessment of the distribution of random variables as well as histograms were used.

**Results and Discussion.** Diagnostic parameters are random, thus precluding from unambiguous conclusions on the condition of patients, and should be investigated statistically. Preliminary step of such research is to assess the statistical distribution functions for parameter values. Statistical correlations between parameters can be found only if they are distributed similarly. Studies have shown that magnitudes of most diagnostic parameters are distributed normally. Those deviating from the normal distribution can be explored as normally distributed for large samples.

**Conclusion.** Patients' condition is a dynamic process and variations of diagnostic parameters are random, i.e. have a noise bias. Therefore, reliable predictions in the course of treatment are impossible. Methods of mathematical statistics help to resolve this problem. Statistical analysis in the treatment of burned is particularly topical and should become a working tool in the practice of diagnosis and prognosis of patients' condition.

**Keywords:** emergency, trauma, burn disease, body temperature, blood pressure, pulse, hemoglobin, diuresis, evidence-based medicine, statistical methods, Markov's target, confidence interval.

### References

1. Admakin A.L. Tsepi Markova – stokhasticheskaya model' analiza sostoyaniya tyazheloobozhzhennykh [Markov chains – a stochastic model for analysis of data on status of patients with severe burns]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2016. N 3. Pp. 119–125. (In Russ.)
2. Grigoryev S.G., Evdokimov V.I. Dokazatel'naya meditsina: metodologiya i sostoyanie problemy [Evidence-based medicine: methodology and current situation]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2008. N 3. Pp. 59–69. (In Russ.)
3. Jenkins G.M., Watts D.G. Spektral'nyi analiz i ego prilozheniya [Spectral analysis and its applications]. Moskva. 1971. Issue. 1. 316 p. (In Russ.)
4. Kemeny J.Y., Snell J.L., Knapp A.W. Schetnye tsepi Markova [Denumerable Markov chains]. Moskva. 1987. 416 p. (In Russ.)
5. Kendall M.G., Stuart A. Teoriya raspredelenii [Distribution theory]. Moskva. 1966. 588 p. (In Russ.)
6. Malvi Dzh. Statisticheskie metody obrabotki eksperimental'nykh dannykh [Statistical methods for processing of experimental data]. Statistika dlya fizikov [Statistics for physicists]. D.I. Hudson. Moskva. 1970. Pp. 205–206. (In Russ.)
7. Plokhinskii N.A. Biometriya [Biometry]. Novosibirsk. 1961. 321 p. (In Russ.)
8. Smirnov N.V., Dunin-Barkovskii I.V. Kurs teorii veroyatnostei i matematicheskoi statistiki dlya tekhnicheskikh prilozhenii [The course of probability theory and mathematical statistics for technical applications]. Moskva. 1969. 511 p. (In Russ.)
9. Wilks S.S. Matematicheskaya statistika [Mathematical statistics]. Moskva. 1967. 632 p. (In Russ.)
10. Urbakh V.Yu. Statisticheskii analiz v biologicheskikh i meditsinskikh issledovaniyakh [Statistical analysis in biological and medical research]. Moskva. 1975. 296 p. (In Russ.)
11. Hudson D.I. Statistika dlya fizikov [Statistics for physicists]. Moskva. 1970. 295 p. (In Russ.)
12. Chung Kai Lai. Odnorodnye tsepi Markova [Markov chains with stationary transition probabilities]. Moskva. 1964. 426 p.
13. Yunkerov V.I., Grigor'ev S.G., Rezvantsev M.V. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy [Mathematical-statistical data processing for medical research]. Sankt-Peterburg. 2011. 318 p. (In Russ.)

Received 29.09.2017

**For citing:** Admakin A.L. Funktsii raspredeleniya osnovnykh diagnosticheskikh parametrov i metody dinamicheskogo analiza sostoyaniya tyazheloobozhzhennykh bol'nykh. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh*. 2018. N 1. Pp. 105–117. (In Russ.)

Admakin A.L. The distribution function of essential diagnostic parameters and methods of dynamic analysis for the condition of patients with severe burns. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018. N 1. Pp. 105–117. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-1-105-117