

СТАТИСТИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Вилков В.Г., Невзоров В.П.

В медико-статистической литературе основное внимание уделяется методам классического статистического анализа преимущественно одномерных совокупностей [6,9]. Наряду с этим известно, что использование многомерного анализа позволяет в несколько раз повысить эффективность решения ряда медицинских и биологических задач [7]. Медико-биологические исследования по необходимости сопряжены с изучением многочисленных объектов, их разнообразных свойств и связей между ними, т.е. с решением многомерных задач [8]. Применение многомерных статистических методов исследователями означает для них преодоление нового рубежа в научном мышлении [5,8].

В отличие от систем с «хорошей организацией», которые могут быть описаны детерминированными неслучайными функциями, для медико-биологических систем характерны сложность, большое число элементов и многообразие связей между ними, такие системы называют «плохо организованными». Потребность изучения подобных систем породила новые методологические концепции, в частности моделирование. Однако содержательная интерпретация результатов применения многомерных статистических моделей часто затруднена. Одним из перспективных подходов к решению вопроса о показаниях к использованию многомерных статистических моделей, особенно в атипичных случаях, считают исследование устойчивости результатов статистических процедур на базе машинно реализуемых методов статистических испытаний [8].

Цель настоящей работы - в случайных выборках разного объема изучить эффективность результатов применения моделей множественной логистической регрессии на примере диагностики ранних стадий артериальной гипертензии (АГ) по показателям гемодинамики при нагрузочных пробах и суточном мониторинге.

Обследовано 443 человека, в том числе 252 практически здоровых (средний возраст $32,2 \pm 12,1$ лет, $M \pm SD$) и 191 больных АГ (средний возраст $25,1 \pm 9,7$ лет). Среди последних у 139 и 52 человек была диагностирована нейроциркуляторная дистония гипертензив-

ного типа и гипертоническая болезнь I стадии (по классификации ВОЗ) соответственно. У всех включенных в настоящее исследование больных отсутствовали объективные проявления характерных для АГ поражений органов-мишеней, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) в состоянии относительного покоя в момент исследования не превышало 140 и 90 мм рт.ст. соответственно. Для характеристики данного контингента больных использовали термин «латентная АГ» (АГ_л) [4].

Проводили активную ортостатическую пробу (АОП) с регистрацией артериального давления (АД) и электрокардиограммы (ЭКГ) в горизонтальном положении тела (исходное состояние - ИС), а также на 1, 3, 5 и 10 мин ортостаза. САД и ДАД измеряли методом Н.С. Короткова, частоту сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали по ЭКГ, среднее динамическое АД (СрАД) - по формуле Хикэма.

У 39 здоровых людей и 42 больных АГ_л (средний возраст $24,9 \pm 10,5$ и $22,2 \pm 8,3$ лет соответственно) проводили пробу с дозированной ступенчато возрастающей субмаксимальной физической нагрузкой (ФН) на велоэргометре в положении сидя. Показатели гемодинамики регистрировали перед пробой и в конце каждой ступени ФН.

У 34 здоровых и 49 больных АГ_л (средний возраст $27,9 \pm 10,8$ и $25,9 \pm 10,5$ лет соответственно) проводили автоматическое неинвазивное суточное мониторирование АД и ЧСС (СМАД) с интервалами между измерениями 7,5-15 мин в дневное и 15-30 мин в ночное время. Вычисляли среднесуточные, среднедневные и средненочные величины САД, ДАД и ЧСС, вариабельность показателя оценивали по амплитуде - разности между максимумом и минимумом сглаженной методом скользящей средней кривой данного показателя за соответствующий период времени. Анализировали также зарегистрированные в присутствии врача величины «клинического» АД.

Использовали поликардиографы типа «Мингограф-720» и велоэргометр фирмы *Siemens-Elerna*, систему для мониторирования АД *Pressurometer IV Ambulatory Blood Pressure System (Del Mar Avionics)*, IBM-совместимые персональные компьютеры (ПК). Для ввода, преобразования и анализа данных нами было разработано специализированное программное обеспечение с использованием системы управления базами данных *FoxPro (Fox Software Inc.)* и языка программирования *SAS/BASE* для ПК (*SAS Institute Inc.*). Применяли пакеты статистических программ *SAS (SAS Institute Inc.)* и *SPSS (SPSS Inc.)*.

Изучали результаты диагностики АГ_л по данным АОП, пробы с ФН и СМАД с использованием описанных ранее моделей множественной логистической регрессии для двоичного ответа [2,3]. Модель (1) для АОП включала САД, ДАД и ЧСС в ИС и величину разности фактической и должной величин сдвига СрАД при данной пробе, способ расчета последней подробно описан ранее [1]. Модель (2) для ФН в положении сидя включала максимальное ДАД при нагрузке и параметры индивидуальных зависимостей САД и ЧСС от мощности ФН. Модель (3) для СМАД включала среднедневные САД и ЧСС, среденочное ДАД, амплитуду изменений ДАД в ночной период и величину разности «клинического» и среднедневного САД. По этим моделям рассчитывали величину предсказанной вероятности наличия АГ, заболевание диагностировали, если последняя превышала 0,5. Эффективность диагностики характеризовали выраженными в % чувствительностью, специфичностью, долей правильных предсказаний, ложноположительных и ложноотрицательных результатов [10].

Проводили вычислительные эксперименты, при которых из групп здоровых и больных АГ_л случайным образом формировали выборки различного объема, от 21 наблюдения до 90% общего числа наблюдений (по 100 случайных выборок каждого объема), что составило 4000, 1700 и 2700 случайных выборок для АОП, пробы с ФН и СМАД соответственно. Для каждого сочетания случайных подгрупп здоровых и больных АГ_л с использованием моделей (1) - (3) вычисляли чувствительность и другие показатели эффективности диагностики.

На рис. 1 представлена зависимость чувствительности (Ч), специфичности (С) и доли правильных предсказаний (ПП) при диагностике АГ по данным АОП с использованием модели (1) от числа наблюдений N в случайным образом сформированных подгруппах здоровых людей и больных АГ_л. Поскольку число случайных выборок весьма велико, а число наблюдений в них в большинстве случаев существенно меньше общего числа здоровых и лиц с АГ_л, можно утверждать, что среди изученных в данном вычислительном эксперименте подгрупп были имеющие как благоприятный, так и неблагоприятный состав с точки зрения результатов диагностики АГ_л данным способом. Средний по всем случайным подгруппам результат, показанный на рис. 1 прерывистой линией, характеризуется величинами Ч, С и ПП 53%, 76% и 66% соответственно. Подгруппы с очень малым, по-

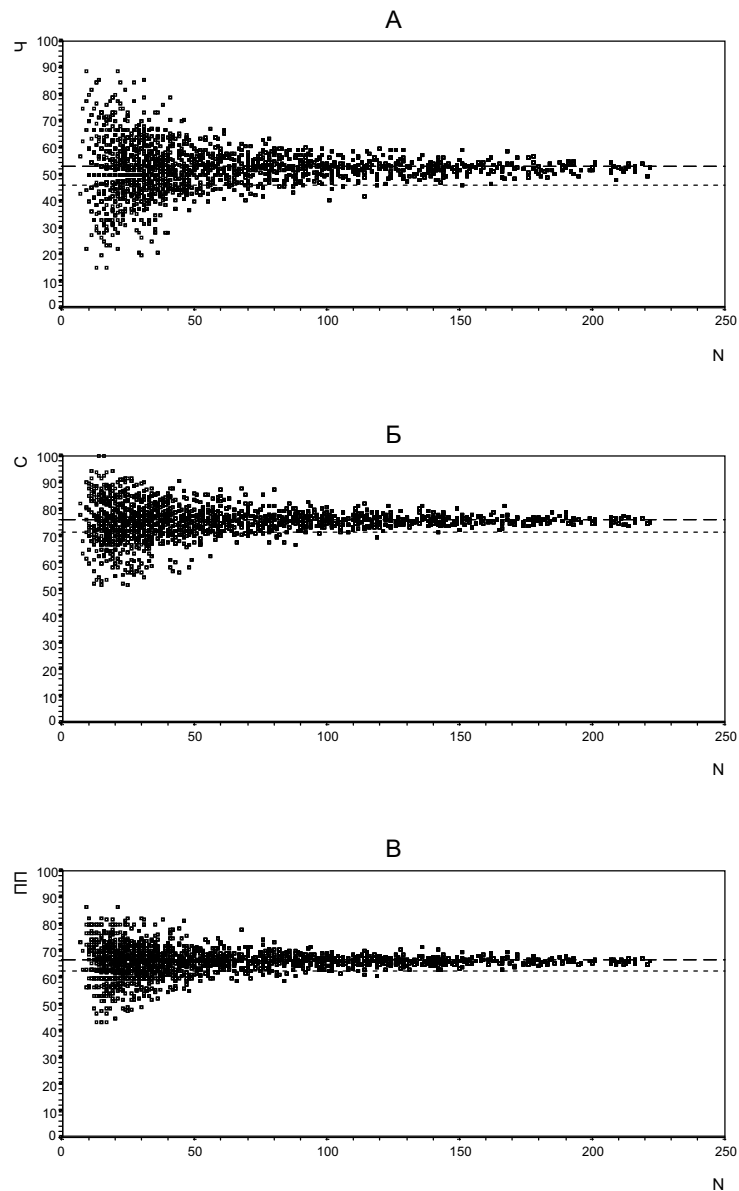


Рис. 1. Чувствительность (А), специфичность (Б) и доля правильных предсказаний (В) при диагностике АГ ранних стадий с нормальным уровнем АД в покое по данным АОП в 4000 случайных выборок.

По оси абсцисс - число наблюдений в случайных подгруппах здоровых и лиц с АГ; по оси ординат: А - чувствительность (%), Б - специфичность (%), В - доля правильных предсказаний (%).

Прерывистой линией показаны средние по всем случайным подгруппам чувствительность (А), специфичность (Б) и доля правильных предсказаний (В); точечной линией - наименьшие для 95% случайных подгрупп (с числом наблюдений не менее 30) чувствительность (А), специфичность (Б) и доля правильных предсказаний (В).

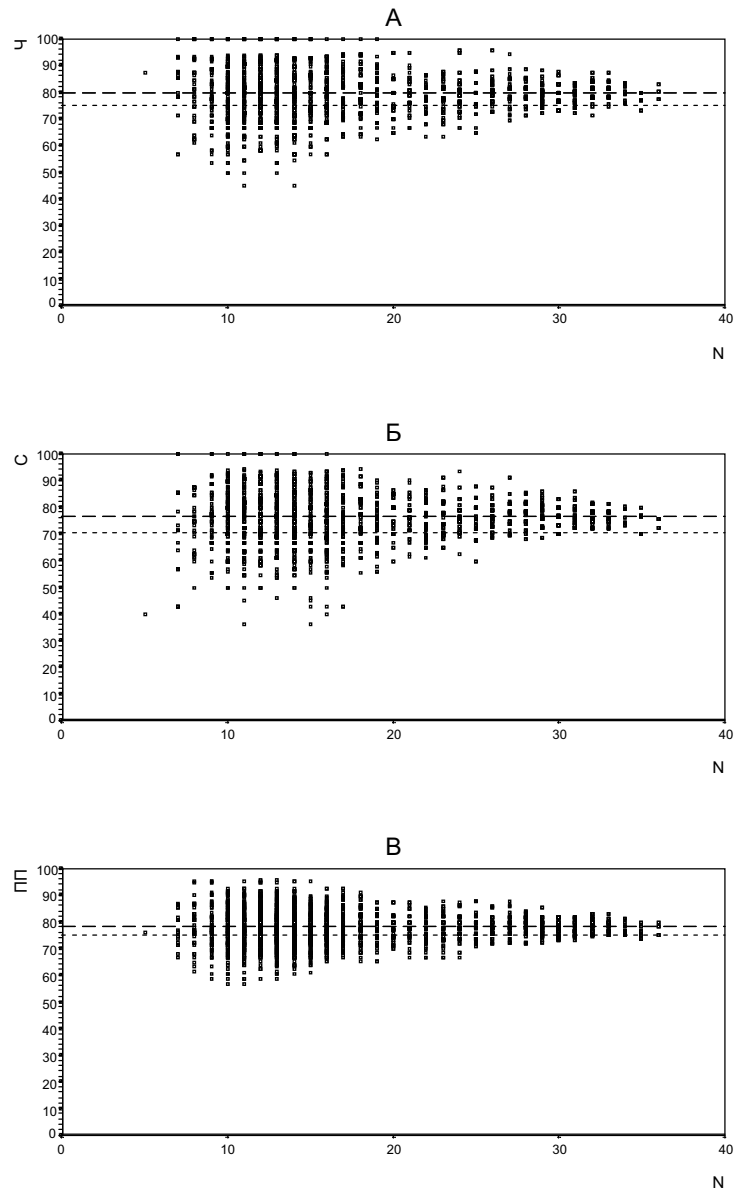


Рис. 2. Чувствительность, специфичность и доля правильных предсказаний при диагностике АГ ранних стадий с нормальным уровнем АД в покое по данным пробы с ФН в 1700 случайных выборках. Обозначения см. рис. 1.

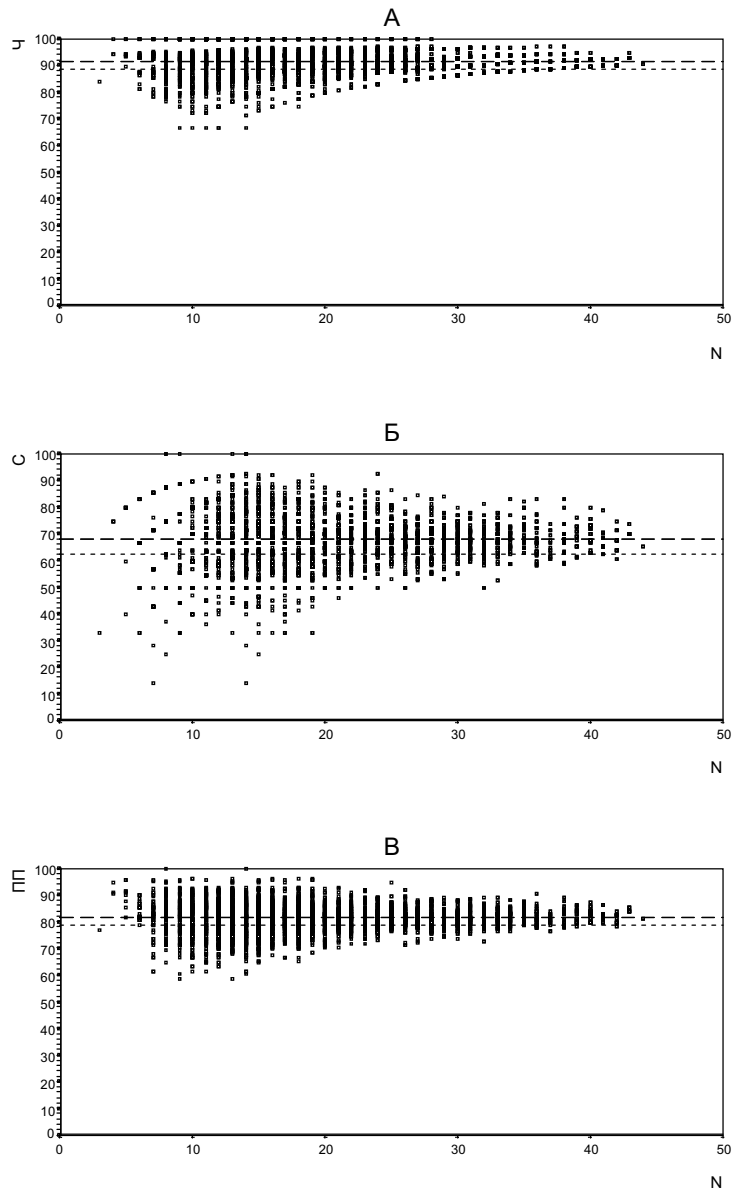


Рис. 3. Чувствительность, специфичность и доля правильных предсказаний при диагностике АГ ранних стадий с нормальным уровнем АД при традиционном измерении по данным суточного мониторирования АД в 2700 случайных выборках.

Точечной линией показаны наименьшие для 95% случайных подгрупп (с числом наблюдений не менее 25) чувствительность (А), специфичность (Б) и доля правильных предсказаний (В). Остальные обозначения см. рис. 1.

рядка нескольких процентов от общего, числом наблюдений при большом числе случайных комбинаций могут давать чрезмерно заниженные или завышенные показатели чувствительности или специфичности. Мы исследовали показатели эффективности диагностики в совокупности случайных подгрупп с числом здоровых и больных АГ_л не менее 30. При этом оказалось, что в 95% таких подгрупп Ч, С и ПП составляют соответственно не менее 46%, 71% и 62% (точечные линии на рис. 1). Приведенные величины можно рассматривать как эмпирически определенную с принятым в медицинских исследованиях уровнем доверительной вероятности 95% оценку гарантированных минимальных величин показателей эффективности диагностики АГ_л данным способом. При увеличении объема случайных подгрупп результаты диагностики несколько улучшаются за счет уменьшения влияния отдельных резко отклоняющихся наблюдений. Так, при минимальном объеме подгрупп, равном 50, в 95% случаев Ч, С и ПП составляют соответственно не менее 47%, 73% и 63%.

На рис. 2 и 3 представлены результаты аналогичных вычислительных экспериментов для моделей (2) и (3), использующих данные пробы с ФН и СМАД соответственно.

При сопоставлении рис. 1 - 3 видно, что в ряду методов исследования АОП – проба с ФН – СМАД эффективность разработанных нами моделей в отношении диагностики АГ_л в целом повышается - заметно увеличиваются Ч и ПП. Представление об устойчивости результатов диагностики дают гарантированные с 95% уровнем доверительной вероятности минимальные величины ПП, составляющие для использующих данные АОП, пробы с ФН и СМАД моделей 62%, 75% и 77% соответственно.

Вариабельность результатов диагностики сопоставима при использовании моделей для СМАД и пробы с ФН и в 1,5-3 раза больше при использовании модели для АОП (при N=30).

Таким образом, проведенные вычислительные эксперименты позволили получить весьма важные для содержательной интерпретации клинико-физиологических данных и планирования дальнейших исследований результаты. Они в вероятностных категориях дают представление о диагностической эффективности предлагаемых способов выявления ранней и скрытой патологии сердечно-сосудистой системы в различных по составу и числу наблюдений группах, позволяют осуществлять количественное сравнение разных методов исследования, определять оптимальное число наблюдений.

Литература

1. *Вилков В.Г.* Способ оценки изменений артериального давления при ортостатическом воздействии: Рукопись депонирована в Гос. центральной научной медицинской библиотеке. - № Д-22671. - М., 1992.
2. *Вилков В.Г.* Выявление скрытой артериальной гипертензии с использованием комплекса показателей гемодинамики при функциональных нагрузочных пробах // *Физиология человека.* - 1996. - Т. 22. - № 3. - С. 76-80.
3. *Вилков В.Г.* Выявление артериальной гипертензии у лиц без явного повышения артериального давления по данным его суточного мониторирования // *Физиология человека.* - 1997. - Т. 23. - № 4. - С. 65-68.
4. *Всероссийское научное общество кардиологов:* Классификация артериальных гипертензий: Структура и комментарии // *Российский кардиологический журнал.* - 1996. - № 6. - С. 41-49.
5. *Иберла К.* Факторный анализ. - М.: Статистика, 1980.
6. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. - М.: Высшая школа, 1990.
7. *Лисенков А.Н.* Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. - М.: Медицина, 1979.
8. *Максимов Г.К., Сеницын А.Н.* Статистическое моделирование многомерных систем в медицине. - Л.: Медицина, 1983.
9. *Мерков А.М., Поляков Л.Е.* Санитарная статистика. - М.: Медицина, 1974.
10. *SAS Institute Inc.:* SAS Technical Report P-200, SAS/STAT Software: CALIS and LOGISTIC procedures, release 6.04. - Cary: SAS Institute Inc., 1990.