

УДК 519.87

¹ Н.Л. Баяндин, ¹ К.Н. Васильев, ² А.А. Моисеев
**КРИТЕРИАЛЬНЫЙ СМЫСЛ ДОВЕРИТЕЛЬНЫХ ГРАНИЦ
ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОСТИ**

¹ ГБУЗ ГКБ № 15, ² РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Стеноз аортального клапана является наиболее распространенным клапанным пороком и занимает одно из первых мест среди показаний к операции на сердце. При этом с увеличением продолжительности жизни распространенность аортального стеноза дегенеративного характера резко возрастает. Протезирование аортального клапана является процедурой с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Однако на сегодняшний день увеличивается число пациентов пожилого и старческого возраста, у которых применение вмешательства с искусственным кровообращением сопряжено с повышенным риском развития послеоперационных осложнений. Транскатетерная имплантация аортального клапана является эффективной и безопасной процедурой в лечении аортального стеноза у пациентов высокого хирургического риска и альтернативой открытым операциям в условиях искусственного кровообращения. Актуальность исследования обусловлена разработкой метода оценки доверительных границ вероятности летальности по результатам клинических испытаний. Метод базируется на интерпретации указанной вероятности, как параметра биномиального распределения числа летальных исходов. Использование распределения Стьюдента позволяет рассчитывать критическое значение для ограниченного числа испытаний. При увеличении числа испытаний зависимость критического значения от этого числа практически исчезает и доверительные границы можно интерпретировать как объективные характеристики заболевания и методики лечения. Верхняя доверительная граница в этих условиях является критерием эффективности анализируемой методики – чем эта граница ниже, тем методика эффективнее. В свою очередь, нижняя граница характеризует процент неизбежной летальности. Основной областью применения предложенного метода является сравнительный анализ результатов, полученных для рабочей и контрольной групп, с целью установления эффективности методики лечения. Материалы статьи представляют практическую ценность для сравнительного анализа влияния клинических факторов.

Ключевые слова: клинические испытания, вероятность летальности, доверительные границы, доверительный интервал, критическое значение, распределение Стьюдента, контрольная группа

Стеноз аортального клапана является наиболее распространенным клапанным пороком и занимает одно из первых мест среди показаний к операции на сердце. С увеличением продолжительности жизни и старением населения, распространенность аортального стеноза дегенеративного характера резко возрастает.

Протезирование аортального клапана является процедурой с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Однако на

сегодняшний день увеличивается число пациентов пожилого и старческого возраста с наличием большого количества сопутствующих заболеваний, у которых применение вмешательства с искусственным кровообращением сопряжено с повышенным риском развития послеоперационных осложнений. Транскатетерная имплантация аортального клапана является эффективной и безопасной процедурой в лечении аортального стеноза у пациентов высокого хирургического риска и альтернативой открытым операциям в условиях искусственного кровообращения [1]. Целью проведенного исследования является сравнительная оценка летальности при транскатетерной имплантации аортального клапана различными методами.

Статистика в этих условиях является одним из инструментов анализа экспериментальных данных и клинических наблюдений, а также языком, с помощью которого сообщаются полученные математические результаты. Однако это не единственная задача статистики в медицине. Математический аппарат широко применяется в диагностических целях, решении классификационных задач и поиске новых закономерностей, для постановки новых научных гипотез. Использование статистических программ предполагает знание основных методов и этапов статистического анализа: их последовательности, необходимости и достаточности. В изложении [2] основной упор сделан на сущность и правила применения статистического формализма.

Статистическая обработка медицинских исследований базируется на следующем принципе: утверждение, верное для случайной выборки, верно и для генеральной совокупности (популяции), из которой эта выборка получена. Однако выбрать или набрать истинно случайную выборку из генеральной совокупности практически очень сложно. Поэтому следует стремиться к тому, чтобы выборка была репрезентативной по отношению к изучаемой популяции, т.е. достаточно адекватно отражающей все возможные аспекты изучаемого состояния или заболевания в популяции, чему способствует четкое формулирование цели и строгое соблюдение критериев включения и исключения как в исследовании, так и в статистический анализ.

Одной из основных задач медицинской статистики является при этом объективная оценка эффективности исследуемой методики оперативного вмешательства. Поскольку целью применения этой методики является, в конечном счете, снижение летальности, естественным критерием эффективности оказывается снижение ее предельной вероятности. Статистический анализ результатов данного исследования был реализован в виде сравнения вероятности летальности для рабочей и контрольной групп пациентов.

Обычно в медицине объектами наблюдения выступают сложные системы, значительно различающиеся по своим свойствам, что определяет практическое отсутствие истинного значения параметра. При этом точечная оценка вероятности летальности не может использоваться в качестве критерия эффективности вследствие своей ненадежности. Таким образом, определяется не точное значение, а диапазон, в который укладывается большинство значений исследуемого признака. Доверительный интервал представляет собой диапазон значений, который с заданной доверительной вероятностью включает в себя искомое значение. В этих условиях предпочтительной альтернативой является интервальная оценка вероятности летальности с заданным уровнем доверия [2].

В данной работе ставится задача оценить доверительные границы вероятности летальности p по результатам испытаний. Исходными данными для оценивания являются:

- число испытаний n ;
- число летальных исходов x ;
- доверительная вероятность P .

Вероятность летальности является параметром биномиального распределения [2] для числа x летальных исходов. Для этого числа строится стьюдентово отношение [3]:

$$t = \frac{x - np}{\sqrt{np(1-p)}} \quad (1)$$

При расчете доверительных границ величина отношения t сопоставляется критическому значению [4], соответствующему доверительной вероятности P и удовлетворяет соотношению:

$$P = T_{n-1}(t) - T_{n-1}(-t) = 2T_{n-1}(t) - 1$$

или:

$$t = T_{n-1}^{-1}\left(\frac{P+1}{2}\right) \quad (2)$$

где T_{n-1}, T_{n-1}^{-1} - прямое и обратное распределения Стьюдента [5].

Соотношение (1) с подставленным (2) рассматривается как уравнение относительно доверительных границ вероятности летальности. Оно трансформируется в квадратное уравнение вида:

$$(n+t^2)p^2 - (2x+t^2)p + \frac{x^2}{n} = 0 \quad (3)$$

корнями которого являются нижняя pl и верхняя ph доверительные границы. Как корни квадратного уравнения они удовлетворяют соотношениям:

$$pl = \frac{2x+t^2 - \sqrt{(2x+t^2)^2 - 4(n+t^2)\frac{x^2}{n}}}{2(n+t^2)}$$

$$ph = \frac{2x+t^2 + \sqrt{(2x+t^2)^2 - 4(n+t^2)\frac{x^2}{n}}}{2(n+t^2)}$$

Предложенная выше методика пригодна при ограниченном количестве испытаний $n \leq 30$. В соответствии с законом больших чисел [1] при $n > 30$ распределение Стьюдента вырождается в нормальное, и зависимость критического значения t от числа испытаний практически исчезает. В этой ситуации доверительные границы можно рассматривать как объективные характеристики заболевания и методики лечения. Верхняя граница ph характеризует качество методики – чем граница ниже, тем методика совершеннее. В свою очередь величина $100pl$ имеет смысл оценки процента неизбежной летальности при данном заболевании.

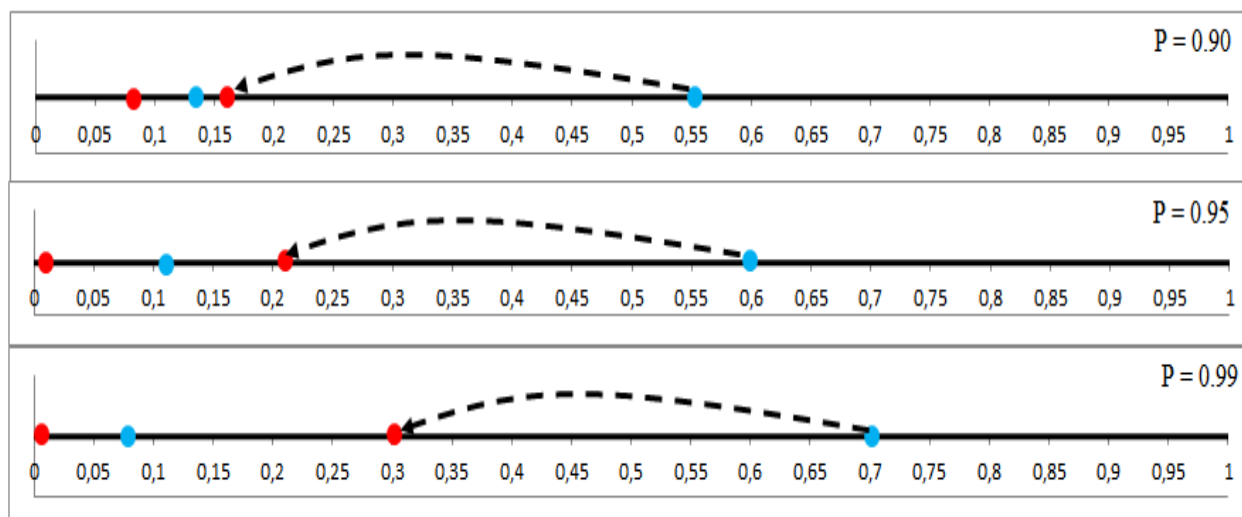


Рисунок 1 - Доверительные интервалы

Таблица 1- Рабочая группа

x	P = 0.9		P = 0.95		P = 0.99	
	pl	ph	pl	ph	pl	ph
0	0	0,104813	0	0,145582	0	0,238336
1	0,008531	0,167897	0,006593	0,207342	0,004129	0,29514
2	0,025776	0,222266	0,020922	0,261367	0,014084	0,346118
3	0,047336	0,272321	0,03955	0,311092	0,027891	0,393244
4	0,071714	0,319559	0,061119	0,357876	0,044568	0,4375
5	0,098182	0,364706	0,084928	0,402421	0,063544	0,479458
6	0,126324	0,408179	0,110559	0,445144	0,084453	0,519482
7	0,155879	0,450239	0,137743	0,486313	0,10705	0,557818
8	0,186672	0,491061	0,166301	0,526108	0,131163	0,594638
9	0,218584	0,530764	0,196106	0,564657	0,156669	0,630065
10	0,251532	0,569431	0,227071	0,602046	0,183482	0,664185
11	0,285462	0,607116	0,259136	0,638334	0,211544	0,697056
12	0,320338	0,643854	0,292266	0,673557	0,240817	0,728716
13	0,356146	0,679662	0,326443	0,707734	0,271284	0,759183
14	0,392884	0,714538	0,361666	0,740864	0,302944	0,788456
15	0,430569	0,748468	0,397954	0,772929	0,335815	0,816518
16	0,469236	0,781416	0,435343	0,803894	0,369935	0,843331
17	0,508939	0,813328	0,473892	0,833699	0,405362	0,868837
18	0,549761	0,844121	0,513687	0,862257	0,442182	0,89295
19	0,591821	0,873676	0,554856	0,889441	0,480518	0,915547
20	0,635294	0,901818	0,597579	0,915072	0,520542	0,936456
21	0,680441	0,928286	0,642124	0,938881	0,5625	0,955432
22	0,727679	0,952664	0,688908	0,96045	0,606756	0,972109
23	0,777734	0,974224	0,738633	0,979078	0,653882	0,985916
24	0,832103	0,991469	0,792658	0,993407	0,70486	0,995871
25	0,895187	1	0,854418	1	0,761664	1

Таблица 2- Контрольная группа

x	P = 0.9		P = 0.95		P = 0.99	
	pl	ph	pl	ph	pl	ph
0	0	0,196368	0	0,267491	0	0,417829
1	0,015623	0,304381	0,011765	0,36842	0,006883	0,500511
2	0,048087	0,395552	0,038125	0,454753	0,024051	0,572907
3	0,089593	0,477682	0,073286	0,532286	0,0486	0,637923
4	0,137475	0,553436	0,114948	0,603318	0,079076	0,697012
5	0,190499	0,624047	0,161976	0,668983	0,114677	0,750975
6	0,248052	0,690131	0,21379	0,729863	0,154967	0,80025
7	0,309869	0,751948	0,270137	0,78621	0,19975	0,845033
8	0,375953	0,809501	0,331017	0,838024	0,249025	0,885323
9	0,446564	0,862525	0,396682	0,885052	0,302988	0,920924
10	0,522318	0,910407	0,467714	0,926714	0,362077	0,9514
11	0,604448	0,951913	0,545247	0,961875	0,427093	0,975949
12	0,695619	0,984377	0,63158	0,988235	0,499489	0,993117

13	0,803632	1	0,732509	1	0,582171	1
----	----------	---	----------	---	----------	---

Результаты расчета доверительных интервалов для возможных чисел летальных исходов и различных доверительных вероятностей отображены в Таблице 1 для рабочей группы и в Таблице 2 – для контрольной. Наблюдаемые ситуации для рабочей и контрольной групп отображены красным шрифтом в Таблице 1 и синим – в Таблице 2. Для наглядности эти результаты отображены также графически на Рисунке 1. Красными метками отображены доверительные границы для рабочей группы и синими – для контрольной.

Основной областью применения предложенного метода является сравнительный анализ результатов, полученных для рабочей и контрольной групп, с целью установления эффективности методики оперативного вмешательства. Разработанный в статье метод анализа указанной эффективности представляет собой процедуру сравнения для рабочей и контрольной групп. Разработанный в статье критерий эффективности оперативного вмешательства представляет собой верхнюю доверительную границу вероятности летальности. В свою очередь, нижняя доверительная граница характеризует процент неизбежной летальности с заданной доверительной вероятностью. При увеличении объема рабочей и контрольной групп свыше 30 зависимость границ от этого объема практически исчезает и их можно рассматривать как объективные характеристики заболевания и методики оперативного вмешательства. Установленным результатом сравнения является то, что влияние анализируемого методики проявляется в существенном снижении верхней доверительной границы, указанном стрелкой. Это означает, что анализируемая методика вмешательства является эффективной.

Для численной обработки результатов исследования был использован статистический пакет в составе электронных таблиц Microsoft Excel. Этот пакет включает библиотеку встроенных статистических функций, предназначенных для решения некоторых наиболее востребованных задач теории вероятностей и математической статистики. Имена этих функций и их краткая характеристика приведены в [5]. Аргументы статистических функций должны быть числами или ссылками на числовые диапазоны.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод оценки доверительных границ вероятности летальности по результатам клинических испытаний. Метод базируется на интерпретации указанной вероятности как параметра биномиального распределения числа летальных исходов.
2. Сопоставление стьюдентова отношения для биномиального распределения критическому значению для заданной доверительной вероятности, позволяет интерпретировать выражение для указанного отношения как уравнение относительно вероятности летальности. Решения этого уравнения и определяет искомые доверительные границы.
3. Использование распределения Стьюдента позволяет рассчитывать критическое значение для ограниченного числа испытаний – объема групп. При увеличении числа испытаний зависимость критического значения от этого объема практически исчезает и доверительные границы можно интерпретировать как объективные характеристики заболевания и методики лечения.
4. Верхняя доверительная граница в этих условиях является критерием эффективности анализируемой методики – чем эта граница ниже, тем методика эффективнее. В свою очередь, нижняя граница характеризует процент неизбежной летальности. При объеме групп <30 процент неизбежной летальности зависит от их объема. Увеличение объема групп свыше 30 избавляет методику от этого недостатка.
5. Дополнительным недостатком методики, на наш взгляд, является высокая стоимость операций и связанное с этим ограничение их количества и, следовательно, объема анализируемой статистической выборки.
6. Основной областью применения предложенного метода является сравнительный анализ результатов, полученных для рабочей и контрольной групп, с целью установления эффективности методики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Прогноз при транскатетрной имплантации аортального клапана. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2016. – 12(6). – С.718-724.
2. Кочетов А.Г., Лянг О.В. и др. Методы статистической обработки медицинских данных / М., РКНПК, 2012, 42 с.
3. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико – статистическая обработка данных медицинских исследований / СПб, ВМедА, 2002, 266 с.

4. Гланц С. Медико – биологическая статистика, СПб, «Наука», 2001, 295 с.
5. Вадзинский Р.Н. Статистические вычисления в среде Excel, СПб, «Питер», 2008, 608 с.

¹N. L. Bayandin, ¹K. N. Vasiliev K., ²A. A. Moiseev
**CRITERIAL FUNCTION OF CONFIDENCE LIMITS FOR
LETHALITY PROBABILITY**

¹State City Hospital №15, ²RNRMU,
Moscow, Russia

Aortic stenosis is one of the most common degenerative valve diseases and takes the first place among indications for operation. The progressive aging of population results in increasing number of patients with severe aortic stenosis. Surgical aortic valve replacement is a procedure with acceptable long term and immediate outcomes. However, the number of elderly patients is increasing, and the use of surgical intervention is associated with an increased risk of postoperative complications. Transcatheter aortic valve implantation is a good alternative for patients with high risk. Exploration actuality made conditional upon development of confidence limits estimation method for lethality probability on clinical tests results. This method based on interpretation of this probability as binomial distribution parameter for lethality frequency. The application of Student's distribution allows calculating crucial value for restricted tests number. At increasing of this number, the crucial value dependence from tests number disappears and confidence limits can be interpreted as objective characteristics of disease and treatment. In this situation upper limit is effectiveness criterion analyzed treatment – lower limit value corresponds to more effective treatment/ Lower limit characterizes inevitable lethality percent. Base application of this method is comparative analysis of treatment results for experimental and control groups intended for optimal treatment finding. Paper materials are of great practical value for clinical factors analysis

Keywords: clinical tests, lethality probability, confidence limits, confidence interval, crucial value, Student's distribution, control group

REFERENCES

1. Imaev T. ea Forecast at aortal valve transcatheter implantation // Rational farmakotherapy in cardiology – 2016. – 12(6). – pp. 718-724.
2. Kochetov A., Lang O. ea. Methods of medical data statistical processing / M., RNPК, 2012, 42 p.
3. Yunkerov V., Grigoryev S. Mathematical and statistical elaboration of medical data, SPb, VMedA, 2002, 266.
4. Glantz S. Primer of biostatistics / NY, McGRAW-HILL, 1994, 295 p.
5. Vadzinsky R. Statisticheskiye metody vychisleniy v srede Excel (Statistical calculation methods in Excel) / SPb, "Piter", 2008, 608 p.